

- 12) Matsumoto T, Okano R, Sakura N, et al. Hypergalactosaemia in a patient with portal-hepatic venous and hepatic arterio-venous shunts detected by neonatal screening. *Eur J Pediatr.* 152:990-992, 1993
- 13) Uchino T, Matsuda I, Endo F. The long-term prognosis of congenital portosystemic venous shunt. *J Pediatr.* 135:254-256, 1999
- 14) 山本あゆみ、田波穰、新本弘 静脈管開存症に対する外科的結紮後に肝外門脈体循環シャントの発達を認めた1例 *日本小児放射線学会雑誌* 29:39-43, 2013
- 15) Shinkai M, Ohhama Y, Nishi T, et al. Congenital absence of the portal vein and role of liver transplantation in children. *J Pediatr Surg.* 36:1026-1031, 2001
- 16) Wojcicki M, Haagsma EB, Gouw AS, et al. Orthotopic liver transplantation for portosystemic encephalopathy in an adult with congenital absence of the portal vein. *Liver Transpl.* 10:1203-1207, 2004
- 17) Takeichi T, Okajima H, Suda H, et al. Living domino liver transplantation in an adult with congenital absence of portal vein. *Liver Transpl.* 11:1285-1288, 2005
- 18) Sanada Y, Mizuta K, Kawano Y, et al. Living donor liver transplantation for congenital absence of the portal vein. *Transplant Proc.* 41:4214-4219, 2009
- 19) 眞田幸弘、水田耕一、中田学 ほか 先天性門脈体循環シャントに対する外科的治療の効果 *肝臓* 51:652-663, 2010
- 20) Nii A, Takehara HO, Kuyama H, et al. Successful preemptive surgical division of type 2-congenital extrahepatic portosystemic shunt in children. *J Med Invest.* 56:49-54, 2009
- 21) Kamimatsuse A, Onitake Y, Kamei N, et al. Surgical intervention for patent ductus venosus. *Pediatr Surg Int.* 26:1025-1030, 2010
- 22) Yagi H, Takada Y, Fujimoto Y, et al. Successful surgical ligation under intraoperative portal vein pressure monitoring of a large portosystemic shunt presenting as an intrapulmonary shunt: report of a case. *Surg Today.* 34:1049-1052, 2004
- 23) 先天代謝異常学会 ガラクトース血症診療ガイドライン(案)

http://jsimd.net/pdf/guideline/04_jsimd-Guideline_draft.pdf

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

小児期発症の稀少肝胆道疾患に関するアンケート調査

研究分担者 田尻 仁 大阪府立急性期・総合医療センター 小児科 主任部長

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

<対象対象疾患>

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

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

<対象施設>

国内の「小児科」または「小児外科」を標榜

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

<一次アンケート内容>

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

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

- ・カロリ病 22例
- ・先天性肝線維症 21例
- ・成因不明の小児期発症の肝硬変症 17例
- ・成因不明の小児期発症の門脈圧亢進症 15例
- ・先天性門脈欠損症（低形成）106例
- ・新生児ヘモクロマトーシス 17例
- ・成因不明の肝内胆管減少症 70例

D. 考察

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

17例、成因不明の小児期発症の門脈圧亢進症15例、先天性門脈欠損症（低形成）106例、新生児ヘモクロマトーシス17例、成因不明の肝内胆管減少症70例の報告が得られた。症例報告の頻度などからみても妥当と思われる症例数の疾患もあれば、予想を上回る症例数の疾患も認められた。この理由は今後二次調査で明らかになることが期待される。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) 田尻仁, 小児ウイルス性肝炎の現状と課題, 大阪府立急性期・総合医療センター医学雑誌, 37(1):1-7, 2015

(2) Tajiri H, Nishi J, Ushijima K, Shimizu T, Ishige T, Shimizu M, Tanaka H, Brooks S, A role for fosfomycin treatment in children for prevention of haemolytic-uraemic syndrome accompanying Shiga toxin-producing Escherichia coli infection, Int J Antimicrob Agents, 2015 Nov;46(5):586-9

(3) Komatsu H, Inui A, Fujisawa T, Takano T, Tajiri H, Murakami J, Suzuki M, Transmission route and genotype of chronic hepatitis B virus infection in children in Japan between 1976 and 2010, a retrospective, multicenter study, Hepatol Res, 2015 Jun;45(6):629-37

(4) 高野智子, 乾あやの, 牛島高介, 三善陽子, 虻川大樹, 宮川隆之, 藤澤知雄, 田尻仁, 30歳までに肝細胞がんを発症した小児期B型肝炎ウイルス感染者に関する臨床的検討, 肝臓 Vol. 56 (2015) No. 1 p. 18-20

(5) Takano T, Tajiri H, Etani Y, Miyoshi Y, Tanaka Y, Brooks S, Natural history of chronic hepatitis B virus infection in childhood and efficacy of interferon therapy, Scand J Gastroenterol, 2015 Jul;50(7):892-9

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

新生児ヘモクロマトーシス

研究分担者 乾あやの 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 部長
研究協力者 笠原群生 国立成育医療研究センター 臓器移植センター長

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

患儿が特定できないよう個人情報保護を行った。

C. 研究結果

症例 1) Whittington の診断基準の 1)～3) は満たしたが、

a)～c) は該当せず新鮮凍結血漿、赤血球、ビタミン K の投与で寛解した。

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

断された。

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

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

- 2). Tsunoda T, Inui A, Kawamoto M, Sogo T, Komatsu H, Kasahara M, Nakazawa A, Fujisawa T. Neonatal liver failure owing to gestational alloimmune liver disease without iron overload. *Hepatology Res.* 2015 May; 45(5): 601-5.
- 3). 十河剛, 岩澤堅太郎, 梅津守一郎, 角田知之, 乾あやの, 藤澤知雄. 小児の胆管疾患. *臨牀消化器内科.* 30:317-323, 2015
- 4). 十河剛, 岩澤堅太郎, 梅津守一郎, 乾あやの, 藤澤知雄. 黄疸-急性肝不全, 先天性胆道拡張症を中心に-. *小児内科.* 47:1011-1017, 2015
- 5). 田尻仁. 小児ウイルス性肝炎の現状と課題. *大阪府立急性期・総合医療センター医学雑誌.* 37(1): 1-7, 2015

2. 学会発表

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

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

表1: 新生児ヘモクロマトーシスの診断基準

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

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

上記の特徴があり、以下のうち一つを満たすもの

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

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

以下のうち少なくとも二つを含む

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

表2: 早期発見・早期診断のために

出生前

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

表3: 早期発見・早期診断のために

出生後 (生直後～月齢1)

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

表4: 早期発見・早期診断のために

出生後 (生直後～月齢1)

- AFP> 84,000 ng/ml(成熟児), >200,000 ng/ml (早産児)
- フェリチン>800ng/ml
- トランスフェリン飽和率>30%
- トランスフェリン低値



胸部～腹部MRI
肝臓とそれ以外の
網内系臓器を
除く臓器の鉄沈着
の証明

and/or
口唇生検での
鉄沈着の証明

本研究班病理分野における検討

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

研究要旨

小児期発症の難治性肝胆膵疾患は多種多様であり、なおかつ、それぞれ個々の疾患は希少であり、診断や治療などに難渋することが多いと思われる。これら希少疾患について検討を行うには症例を集約する必要があると考えられた。希少疾患集約に関して、当科が行っているコンサルテーションの現状を検討し、考察を行った。また、胆道閉鎖症の診断、治療に役立てるため、診療ガイドライン作成を目的として検討を行った。項目のうち病理に関係する Clinical Question (CQ) に関して、システマティックレビューチームに加わり、検討した。胆道閉鎖症診断には肝生検は有用と思われるが、確定的ではなく、合併症を考慮すべきである。また、病理学的検査では肝門部刊組織所見が自己肝生存に有用であった。ただし、臨床所見をあわせ、検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

本研究班では、大きく分けて2つのことを行った。1つは本研究班における病理の役割について、1つは胆道閉鎖症診療ガイドライン（病理分野）の作成である。

1. 本研究班における病理の役割について

小児期発症の難治性肝胆膵疾患は多種多様であり、なおかつ、それぞれ個々の疾患は希少である。これらの疾患は希少であるがゆえに、それぞれの施設で経験することが少なく、診断、治療などに難渋することが多いと思われる。これらの疾患の確定診断は遺伝子解析に依ることが多いが、すべての症例に遺伝子解析を施行するのは非現実的である。病理学的検討で疾患の推定ができれば、遺伝子解析適応の判断に有用である。本研究班における病理の役割について考察し、本研究班への提案を行った。

2. 胆道閉鎖症診療ガイドライン（病理分野）の作成について

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

B. 研究方法

1. 本研究班における病理の役割について

1-1. 当科へのコンサルト（2011～2014）の現状把握、症例検討、免疫組織化学有用性の検討を行った。

1-2. 黄疸ネット有用性の検討

2. 胆道閉鎖症診療ガイドライン（病理分野）の作成について

Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 に沿って作成した。

病理に関係する診断 CQ5「胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か」、診断 CQ6「胆道閉鎖症の

診療に病理学的検査は有用か」に関して、システマティックレビューチームに加わり、検討した。

C. 研究結果

1-1. 当科へのコンサルト(2011~2014)の現状把握、症例検討、免疫組織化学有用性の検討

当科では、小児肝疾患を中心に様々な施設から年間 40~50 の小児肝疾患症例のコンサルテーションを受けている。そのうち、胆汁うっ滞症症例が大部分を占めている。特殊染色(Masson trichrome 染色、鍍銀法など)で線維化の評価、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)などの免疫組織化学を施行している。組織形態所見とともに、特殊染色、免疫組織化学の結果を併せ、病理診断を行っている。また、当大学小児科の先生とカンファランスを行い、臨床の立場から検討を加え、最終報告を行っている。

現在、病理診断において、免疫組織化学は非常に重要な役割を果たしている。進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型(以下 PFIC2)は診断において、免疫組織化学が有用な疾患である。PFIC2 は肝トランスポーターBSEP が欠損し、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。しかし、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 の遺伝子検査適応を決める上で、肝生検の病理学的検討は有用である。なぜなら、PFIC2 では、免疫組織化学で BSEP 発現が陰性であるからである。しかしながら、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、病理学的に不明な点がある。これらの解明すべき点はこれからの症例を蓄積し、検討が望まれる。

前述のように胆汁うっ滞症に関しては、各種肝トランスポーターの免疫組織化学を施行しているが、各々の症例で、不規則な発現を示し、

一定の傾向を示していないことが多い。このことに関しては症例を蓄積し、さらなる検討が必要と考えられる。

1-2. 乳児黄疸ネット

近年、乳児期に黄疸をきたす遺伝性胆汁うっ滞性疾患が次々に発見されているが、個々の疾患の頻度は必ずしも多くなく、これらの疾患を正確に診断して、適切に治療することは容易ではない。このため、このサイトでは、各疾患についての情報のみならず、病理検査を含む特殊検査の依頼先、評価方法など、実用的な情報を集めている。このサイトを見れば、肝疾患を専門にしない医療従事者もこれらの疾患について正しい診断に到達できるように構成されている。このサイトの病理検査については、当科がコンサルテーション先として紹介されている。実際、現在までにおよそ 20 症例あまりが黄疸ネットを利用して、コンサルテーションされていると推察される。

2. 胆道閉鎖症診療ガイドライン(病理分野)の作成

2-1. 「CQ5. 胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か」

アウトカムを以下のように設定した。

- 01 胆道閉鎖症の術前診断(術前針生検の場合)、益
- 02 他疾患の除外(術前針生検の場合)、益
- 03 生検合併症、害
- 04 自己肝生存率の増加、益

胆道閉鎖症と他疾患の鑑別について感度や特異度についての検討がされていた。感度、特異度ともに非常に高かった。組織判定パネルで、10 人の病理医が個別に判定した結果、診断のばらつきが認められた。有用であるとされたスコアリングシステムでは胆管増生、胆汁栓、多角巨細胞の項目が採用されていた。肝生検は有用

なツールではあるが、確定診断できるわけではないというコメントを寄せている。

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

経皮肝生検について、合併症は2.9%から25%の発生と報告されている。輸血や手術などが必要となった重篤な合併症は0%から4.9%と報告されている。死亡症例は3例と報告され、死亡率は0.1%と計算された。合併症発生と年齢や体格との関連については、関係なしと結論づけられていた報告、若年者や小さい体格ではリスクが高まると結論づけていた報告があった。

2-2. 「CQ6. 胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か」

アウトカムを以下のように設定した。

01：自己肝生存の予測

02：検査コストの増加

02 については今回のエビデンスの収集ではエビデンスを検索し得なかった。

主な肝生検所見検討項目は肝線維化、細胆管増生、肝細胞の巨細胞性変化、ductal plate malformation などであった。

肝線維化と自己肝生存に関する検討では、線維化と関係ありとした報告と関係なしとした報告があった。メタ解析が可能なデータの記載があり、アウトカムのバイアスリスクが高い論文を除外、解析すると、オッズ比 0.24[0.04, 1.37] (p=0.11) で有意差なしとなった。結果として、肝線維化は自己肝生存には有意に影響を与えないと考えられた。

Ductal plate malformation と自己肝生存に関する論文では、DPM と関係ありとした報告と、関係なしとした報告があった。メタ解析可能なデータ記載があった論文で解析すると、有意差を認めなかった。結果として、DPM の有無は自己肝生存には有意に影響を与えないと考えられた。

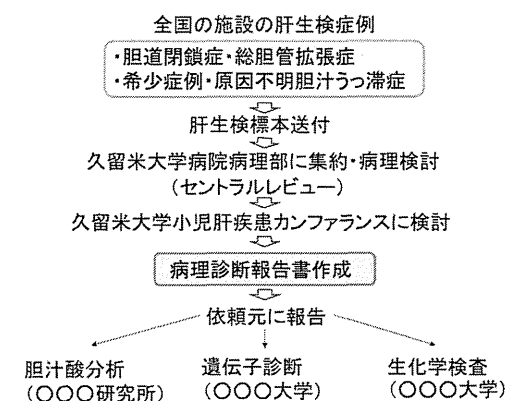
肝門部組織の所見と治療経過との関連については、肝門部の微小胆管についての検討がされていた。この所見と生存率との検討で、メタ解析可能なデータ記載があり、アウトカムのバイアスリスクが高い論文を除外、解析すると、オッズ比 0.22[0.11, 0.45] (p<0.0001) で有意差あり、微小胆管と予後の関係性があると結論づけられた。そのほか、通常の組織染色以外に CK7, CK56, α SMA などの免疫染色の染色性と予後との関係性を論じた論文や、肝臓の細胆管の形態と予後との関係性、肝門部組織の三次元再構築の所見と予後との関係などを論じた論文が抽出された。

D. 考察

1. 本研究班における病理の役割について

当科におけるコンサルテーションは、希少疾患において、免疫組織化学を含め、病理診断は臨床にとって非常に有用であると考えられた。このコンサルテーションをさらに広げることができれば、非常に有益であると考えられた。希少疾患を検討していくためには、希少疾患を集約化し、検討することが重要であると考えられる。集約化するためには、図に示すようなシステムの構築が必要であると考えた。この点、希少疾患において、病理検査を含む検査などの紹介先が記載されている「黄疸ネット」は重要な役割を担っていると考えられた。

本研究班における病理の役割



図：今後の展望

2. 胆道閉鎖症診療ガイドライン（病理分野）の作成について

2-1. 「CQ5. 胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か」

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

2-2. 「CQ6. 胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か」

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

E. 結論

本研究班における病理の役割について検討を行い、希少疾患検討のためのシステムを提案した。

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

F. 研究発表

2014 年

1. 論文発表

(1) 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. The journal of pediatrics. 2014 May; 164(5): 1219-1227.

2. 学会発表

(1) 岩中剛, 林田真, 吉 耕一朗, 江角元史郎, 田口智章, 谷川健, 鹿毛政義.

頭蓋内出血で発見された Alagille 症候群の 1 例, 第 117 回日本小児科学会 (2014 年 4 月 11-13 日)

(2) 成高中之, 鈴木光幸, 入戸野博, 水落建輝, 木村昭彦, 谷川健, 鹿毛政義, 清水俊明.

家族性肝内胆汁うっ滞症に対するリファンピシンの利胆効果と薬理作用, 第 41 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2014 年 10 月 11 日)

(3) 鹿毛政義.

小児における肝生検と肝臓病理 胆汁うっ滞症における肝臓病理, 第 41 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2014 年 10 月 11 日)

(4) 立花奈緒, 工藤孝広, 村越孝次, 鈴木光幸, 清水俊明, 谷川健, 鹿毛政義.

異なる主訴で来院した家族性肝内胆汁うっ滞症 4 例のまとめ, 第 41 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2014 年 10 月 11 日)

2015 年

1. 論文発表

(1) Hayashi H, Naoi S, Hirose Y, Matsuzaka Y, Tanikawa K, Igarashi K, Nagasaka H, Kage M, Inui A, Kusuhara H. Successful treatment with 4-phenylbutyrate in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 refractory to biliary drainage and bilirubin absorption. Hepatol Res. 2015 Jul 29. doi: 10.1111/hepr.12561. [Epub ahead of print]

(2) 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

(3) 谷川健、鹿毛政義

胆道閉鎖症

中沼安二編著

胆道疾患を診る医師のための胆道病理テキスト
南江堂 東京 2015年 p151-155

(4) 谷川健、鹿毛政義

その他 (アラジール症候群)

中沼安二編著

胆道疾患を診る医師のための胆道病理テキスト
南江堂 東京 2015年 p156-157

(5) Shimoda S, Hisamoto S, Harada K, Iwasaka S, Chong Y, Nakamura M, Bekki Y, Yoshizumi T, Shirabe K, Ikegami T, Maehara Y, He XS, Gershwin ME, Akashi K. Natural killer cells regulate T cell immune responses in primary biliary cirrhosis, *Hepatology*. 1817-1827, 2015

(6) 原田憲一.

胆道における自然免疫. *病理と臨床*, 33(3):324-326, 2015

(7) 原田憲一.

NAFLDの病理所見.

NASH・NAFLDの診療ガイド2015

文光堂 東京 2015年 p36-45

(8) Inaba Y, Furutani T, Kimura K, Watanabe H, Haga S, Kido Y, Matsumoto M, Yamamoto Y, Harada K, Kaneko S, Oyadomari S, Ozaki M, Kasuga M, Inoue H Growth arrest and DNA damage-inducible 34 regulates liver regeneration in hepatic steatosis in mice, *Hepatology*, 61(4), 1343-56

2. 学会発表

(1) 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21日、22日)

(2) 谷川健、鹿毛政義、近藤礼一郎、中山正道、草野弘宣、真田咲子、秋葉純、小笠原幸子、矢野博久.
小児胆汁うっ滞症における病理組織所見の多彩性, 第19回日本肝臓学会大会 (JDDW)(2015年10月8日、9日)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

当該疾患における肝移植ガイドライン整備

研究分担者（順不同）

猪股裕紀洋 熊本大学大学院生命科学研究部 小児外科学・移植外科学分野 教授

橋本 俊 名古屋市立大学大学院医学研究科・分子神経生物学 研究員

田口智章 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野 教授

鈴木達也 藤田保健衛生大学 小児外科 教授

研究要旨

小児難治性肝胆道系疾患の中で、胆道閉鎖症は最も多い疾患である。その予後領域に大きく関与する肝移植の意義、適応を、過去の文献の系統的検索や研究担当者の経験知見から明らかにし、ガイドライン作成に活かした。なお、まれに葛西手術をうけないまま肝移植となる症例（いわゆる一次移植例）も存在するものの、その実態が不明であることから、本研究の当初の課題として、その実態の全国調査を行った。これらの結果、肝移植が、成長発育障害を伴う患者に有用であること、脾機能亢進症を伴う自己肝生存患者でも、直ちに肝移植を施行するのではなく静脈瘤出血や脾機能亢進の治療を先行させることが妥当と考えられた。一方、最も中心的な臨床課題である肝移植の妥当な時期については、年齢的な面のみからの規定は困難という結論に至り、一次移植の適応要件とともに、今回想定した適応要件の修飾や、症例の蓄積を伴う今後の検討を待つこととなった。

A. 研究目的

胆道閉鎖症は、乳児期早期の葛西手術が標準的な治療手段であるが、それによって100%の根治を得られる疾患では無く、不幸にして肝不全に至ったり、その合併症の対策として、肝移植という根治的な手段を執らざるを得ないことが少なくない。日本では、肝移植は比較的后発の治療であり、一般化していないために、その意義や適応要件の認識はなお十分ではない。本研究班では、難治性肝胆道系疾患治療の一環として肝移植が適応される疾患も多く、中でも、胆道閉鎖症はその最たるものであることから、胆道閉鎖症診療ガイドラインの作成の一環としての肝移植適応に関する診療ガイドラインを作成することを目標とした。

B 研究方法

一次肝移植の実態調査にあたっては、胆道閉鎖症研究会事務局に蓄積されたデータから、当該症例を抽出し、倫理委員会の承認を得た上で、当該施設にアンケートを送付して一次肝移植の時期、経緯、成績などをまとめた。ガイドライン作成にあたり、各分担研究者にあたっては、実際の移植症例における知見経験ももとに、系統的文献検索結果を加えて、設定された診療課題、いわゆる Clinical question に対する妥当な推奨を作成する方法をとった。推奨に当たっては、本肝移植担当チームが核となつての草案を作成し、研究班全体での討議投票を行った。実際の移植症例における知見経験ももとに、系統的文献検索結果を加えて、設定された診療課題、いわゆる Clinical

question に対する妥当な推奨を作成する方法をとった。推奨に当たっては、本肝移植担当チームが核となつての草案を作成し、研究班全体での討議投票を行った。

一次移植の情報も一つの観察とし、胆道閉鎖症における肝移植の意義や適応をガイドラインとしてまとめる作業を行った。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

肝移植に関して設定された clinical question (CQ) は、1) 成長発育障害を伴う胆道閉鎖症自己肝生存例に対する肝移植は有用か?、2) 葛西術後の肝移植はどの時期に行う事が推奨されるか?、3) Pediatric End-stage Liver Disease (PELD) スコア 10 点以上の胆道閉鎖症患者に対して一次肝移植は有用か? の3点であった。

一次肝移植については、1989年から2013年に登録された胆道閉鎖症2466名中、全国の15施設で治療された、一次肝移植15例、試験開腹後葛西手術無く肝移植をうけた11例、合わせて 26例(1.05%)が対象であった。一次肝移植症例15例の手術日齢は119~484日(中央値198日)であった。最長の484日症例は、PTCDで待機後の移植であった。一次移植15例の術前症状は、成長発育停止7例、腹水貯留6例、消化管出血2例、肝性昏睡1例であった。肝硬変の1所見である、門脈の逆流は2例にみられたのみであった。葛西術を選択しなかった理由としては、何らかの明瞭な基準を持つ施設はなく、それぞれ日齢が遅いこと自体を理由に挙げる施設が大半であった。15例の移植後成績は比較的良好で死亡は1例のみであった。

この情報も一つの観察とし、胆道閉鎖症における肝移植の意義や適応をガイドラインとしてまとめる作業を行った。CQ 1) では、観察研究によ

るエビデンスが示され、「1歳や5歳などの早期行われた場合に、成長発育障害の改善に有用である」ということが弱く推奨された。CQ 2) では、乳児期から10歳まででの移植と、それ以降実施された移植では移植後生存率に差があることが解っており、これは早期の移植を推奨する弱い根拠になる。しかし、小児での長期免疫抑制による感染や二次がん発症リスクの懸念も有り、肝移植の時期を総合的に推奨しうる根拠がないということがガイドライン作成チームとしての見解として71%の参加者によって支持された。CQ 3) は、さきの一次肝移植の全国調査結果や文献検索をもとに検討された。文献検索では観察研究があり、一次移植と葛西術後移植では1年後患者生存率に差が無く、現時点では、一次移植の優劣を明確に論じた報告はなく推奨の投票自体を行わない、という意見が90%の意志として示されたため、推奨そのものを検討しない、という判断に至った。

D. 考察

日本では肝移植の定着が西洋諸外国に遅れたこともあり、胆道閉鎖症の治療の中心は葛西手術であり、これはむしろ現在、移植が重きを占めていた欧米に広まった概念となっている。一方、国内での肝移植は、生体肝移植中心という非一般的方法で普及し、胆道閉鎖症の死亡率を総じて著明に低下させる意義を示してきた。しかし、今回調査した、一次肝移植の適応を含め、減黄ができない乳児例を除くと、移植適応要件の標準化には至っていない。今回、診療ガイドライン整備の過程で、胆道閉鎖症肝移植で最も一般小児外科医小児科医の興味を中心は、その実施時期の標準化にあったと思われるが、経過が極めて多様な胆道閉鎖症で一律な基準を設けることは極めて困難であった。しかし、実際に移植は行われており、移植以外の方法と比較して治療選択の対象とされる状況もありうる。今後、国内外での臨床報告のさらなる充実を待ちつつ、CQの内容、特に移植適応決定要因の設定で、年齢ではなく、患者の状態を中心に設定し直すことで受け入れやすい標準化を達成する

ことが望ましいと考えている。

E. 結論

胆道閉鎖症に対する肝移植の時期としては、成長障害を伴う自己肝生存例では早期の肝移植の意義が認められているが、一般に早いほうがいいのか遅いほうがいいのかという、時期で区切る議論のエビデンスがなかった。また、一次肝移植についても、一般に診断が遅い症例で勧められるが、積極的にその時期を何日以降、と示唆する根拠はなく、国内症例も少ないことから、現時点では議論することすら尚早と考えられた。今後のエビデンス集積を待ちつつ、時期や年齢ではなく、胆道閉鎖症患者の肝不全や合併症の状態による適応要件を設定し、それをCQとしての標準化が今後求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1). Sakamoto S, Kasahara M, Ogura Y, Inomata Y, Uemoto S. Japanese Liver Transplantation Society. Current status of deceased donor split liver transplantation in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 22 (12) 837-845, 2015
- 2). Kadohisa M, Matsumoto S, Sawada H, Honda M, Murokawa T, Hayashida S, Ohya Y, Lee KJ, Yamamoto H, Mitsubuchi H, Endo F, Inomata Y. Living donor liver transplantation from a heterozygous parent for classical maple syrup urine disease. *Pediatr Transplant* 19 (3) E66-69, 2015
- 3). 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 Transpl* 20(3) 347-354, 2014

- 4). 阪本靖介、猪股裕紀洋. 胆道閉鎖症術後成人例における肝移植の問題点 *小児外科* 47 (7) :734-740, 2015
- 5). 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 (4) 559-565, 2014
- 6). Matsuura T, Yoshimaru K, Yanagi Y, Esumi G, Hayashida M, Taguchi T. Massive pulmonary hemorrhage before living donor liver transplantation in infants. *Pediatr Transplant.* [2015 Dec 22]
- 7). Matsunami M, Fukuda A, Sasaki K, Uchida H, Shigeta T, Hirata Y, Kanazawa H, Horikawa R, Nakazawa A, Suzuki T, Mizuta K, Kasahara M. Living donor domino liver transplantation using a maple syrup urine disease donor: A case series of three children - The first report from Japan. *Pediatr Transplant.* 2016. Feb 8.

2. 学会発表

- 1). 宇戸啓一、入江友章、島田圭太、本田正樹、室川剛廣、林田信太郎、李光鐘、阪本靖介、猪股裕紀洋。
他施設共同での、胆道閉鎖症患者に対する一時的肝移植症例についての検討。
第41回日本胆道閉鎖症研究会。熊本 2014. 11。
- 2). 宇戸啓一、李光鐘、阪本靖介、猪股裕紀洋。
当院における、日齢90日を越えた胆道閉鎖症に対する対応と治療成績。
第41回日本小児栄養消化器肝臓学会 2014. 10
- 3). 橋本晋太郎、吉井大貴、猪股裕紀洋。
乳児胆道閉鎖症に対する生体肝移植における門脈再建法と成績。
第42回日本小児栄養消化器肝臓学会 2015. 9
- 4). 松浦俊治、吉丸耕一郎、柳佑典、田口智章。
生体肝移植におけるグラフト門脈血流と血中乳酸値変動の検討。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

先天性高インスリン血症の診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者（順不同）

依藤 亨 大阪市立総合医療センター 小児代謝・内分泌内科 部長

北川博昭 聖マリアンナ医科大学外科学・小児外科 教授

米倉竹夫 近畿大学医学部奈良病院 小児外科 教授

位田 忍 大阪府立母子保健総合医療センター 消化器内分泌科 部長

木下義晶 九州大学病院 総合周産期母子医療センター 准教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

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

（倫理面への配慮）

すべての研究は Helsinki 宣言（フォンタレサ改訂）に準拠して行う。

C. 研究結果

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

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

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

(1) Hashimoto Y, Sakakibara A, Kawakita R, Hosokawa Y, Fujimaru R, Nakamura T, Fukushima H, Igarashi A, Masue M, Nishibori H, Tamagawa N, Murakami A, Hatake K, Yorifuji T. Focal form of congenital hyperinsulinism clearly detectable by contrast-enhanced computed tomography imaging. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2015; 2015(1): 20.

(2) Numakura C, Hashimoto Y, Daitso T, Hayasaka K, Mitsui T, Yorifuji T. Two patients with HNF4A-related congenital hyperinsulinism and renal tubular dysfunction: A clinical variation which includes transient hepatic dysfunction. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Mar 13.

学会発表

(1) 2015. 10. 08 細川悠紀、川北理恵、有阪治、大藪恵一、緒方勤、西堀弘記、長谷川行洋、増江道哉、横谷進、依藤 亨 本邦における先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド皮下注療法の現状 SCORCH レジストリ中間報告 第 49 回日本小児内分泌学会 02-1 (口演、東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

先天性高インスリン血症診療ガイドライン（案 ver 1）

（日本小児内分泌学会、日本小児外科学会）

A 対象疾患

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

B ガイドラインの目的

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

C 想定される利用者

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

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

1 策定委員

a 日本小児内分泌学会

委員	委員所属	専門領域
依藤 亨（委員長）	大阪市立総合医療センター 小児代謝・内分泌内科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
堀川玲子	国立成育医療研究センター 内分泌代謝科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
長谷川奉延	慶應義塾大学 小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
安達昌功	神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
曾根田瞬	聖マリアンナ医科大学 小児科	小児科専門医
皆川真規	千葉県こども病院 内分泌科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
位田 忍	大阪府立母子保健総合医療センター 消化器内分泌科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医 日本小児栄養消化器肝臓学会認定医

b 日本小児外科学会

委員	委員所属	専門領域
米倉竹夫	近畿大学医学部奈良病院 小児外科	外科専門医 小児外科専門医
木下義晶	九州大学 小児外科	外科専門医 小児外科専門医
金森豊	国立成育医療研究センター 外科	外科専門医 小児外科専門医
北川博昭	聖マリアンナ医科大学 小児外科	外科専門医 小児外科専門医
新開真人	神奈川県立こども医療センター 外科	外科専門医 小児外科専門医
仁尾正記	東北大学 小児外科	外科専門医 小児外科専門医