

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

胆道閉鎖症診療ガイドライン作成および成人期調査に関する研究

研究分担者（順不同） 仁尾 正記 東北大学医学系研究科 小児外科学分野 教授
黒田 達夫 慶応義塾大学小児外科 教授
窪田 正幸 新潟大学小児外科 教授
佐々木英之 東北大学病院小児外科 講師

研究要旨

胆道閉鎖症は新生児期から乳児期早期に発症する希少難治性疾患であり、20年自己肝生存率が50%以下という状況である。胆道閉鎖症の診療上、発症時から成人期にかけての包括的な治療方針が、科学的根拠に基づいた形で均てん化されることがきわめて重要である。この観点から本班研究の前身の研究内容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、パブリックコメントおよび外部評価を受けて、より幅広く受け入れられる事が可能な形でのガイドラインの公開するための準備ができた。

もう一つの課題は、経年的に増加している成人期を迎えた症例における療養環境の改善である。これを達成するためには、現状調査と成人領域の診療科との連携が不可欠である。今年度は、難治性肝・胆道疾患の調査研究班との連携体制を確立することができた。今後はこの体制を基盤として、必要な調査研究ならびに体制整備を行うことが重要と考えている。

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家族にとって、高額な医療費は大きな負担となっている。

この問題を解決するために、平成26年より厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))により世界で初めての胆道閉鎖症診療ガイドラインの作成に取りかかった。これにより、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獲得を目指した取り組みを行っている。今回は、この取り組みを継続して、作成されたガイドラインの公開ならびに周知を図ることで、研究成果を臨床現場への還元することと、胆道閉鎖症の移行期医療の現状を調査することを目的とする。

さらに本症で自己肝をもって成人期を迎えている患者数は緩徐ながら増加している。しかし本症が小児期のみを発症する希少疾患であるために、成人診療科の医療関係者においては、決してなじみ深い疾患とは言えない。このことは、本症の成人患者がより良い療養環境で医療の提供を受けるためには、解決しなければいけない問題と考えられる。本研究のもう一つの目的はこの問題を解決することである。

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ために2013年11月からの統括委員会、事務局、ガイドライン作成グループ、システム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、2015年までにクリニカルクエスチョン（以下、「CQ」）の作成、システムティックレビューとエビデンスの統合、Delphi法を用いた推奨および推奨度の合意形成を実施した。2016年は2015年までに作成された推奨に対する解説を作成し、2016年9月からの1ヶ月間、パブリックコメントを募集した。さらにガイドライン作成手法、胆道閉鎖症診療の専門家の立場および診療を受ける患者の立場からの外部評価を2017年1月までの間に受けて、評価に対する対応を加えて最終化とした。最終化されたガイドラインを本報告書の最後に添付する。

2. 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析
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主体となって毎年の症例登録および長期予後把握の為に定期的な追跡登録よりなっている。

本事業は質問紙を用いた郵送で、胆道閉鎖症を診療している専門施設を対象に実施している。

3. 成人症例の療養環境の改善に向けた研究

(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、人を対象とする医学

系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

1. 診療ガイドラインの作成

Minds2014 に基づいた診療ガイドラインを作成するために2013年11月からの統括委員会、事務局、ガイドライン作成グループ、システム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、2015年までにクリニカルクエスチョン（以下、「CQ」）の作成、システムティックレビューとエビデンスの統合、Delphi法を用いた推奨および推奨度の合意形成を実施した。2016年は2015年までに作成された推奨に対する解説を作成し、2016年9月からの1ヶ月間、パブリックコメントを募集した。さらにガイドライン作成手法、胆道閉鎖症診療の専門家の立場および診療を受ける患者の立場からの外部評価を2017年1月までの間に受けて、評価に対する対応を加えて最終化とした。最終化されたガイドラインを本報告書の最後に添付するが各々の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ミー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：D

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。

2. 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析

全国登録事業は2016年度もこれまで同様に実施され、2014年の症例が51施設から113例が新たに登録され、全体では3160例の症例が登録された。例年通りの解析を行い、日本小児外科学会雑誌53巻2号へ掲載された。

登録症例の2016年時点での生死の状況は図の如くである。

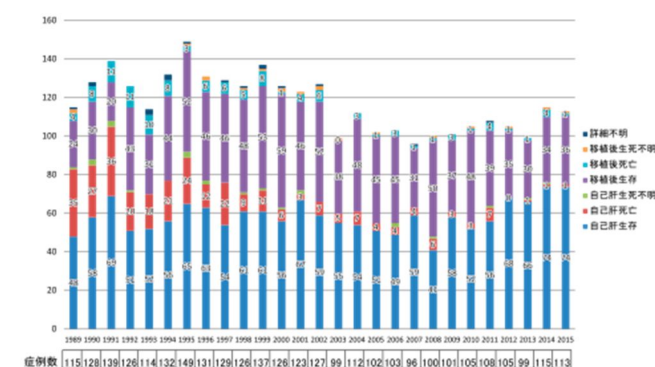


図1 登録年別台帳登録状況

注：データレベルは主なもののみ記載

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) Sasaki H, Tanaka H, Wada M, Kazama T, Nakamura M, Kudo H, Okubo R, Sakurai T, Nio M. Analysis of the prognostic factors of long-term native liver survival insurvivors of biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 32(9), 839-843, 2016
- (2) Nio M, Wada M, Sasaki H, Kazama T, Tanaka H, Kudo H. Technical standardization of Kasai portoenterostomy for biliary

atresia. *J Pediatr Surg.* Epub ahead of print, 2016

- (3) 田中 拓, 佐々木英之, 仁尾正記. 胆道閉鎖症術後の反復性胆管炎に対する大建中湯の応用, *小児外科*, 48(7), 981-984, 2016
- (4) 佐々木英之, 仁尾正記. 小児外科領域における移行期医療の現状, *臨床外科*, 71(3), 322-326, 2016
- (5) Tomita H, Ohkuma K, Masugi Y, Hosoe N, Hoshino K, Fuchimoto Y, Fujino A, Shimizu T, Kato M, Fujimura T, Ishihama H, Takahashi N, Tanami Y, Ebinuma H, Saito H, Sakamoto M, Nakano M, Kuroda T. Diagnosing native liver fibrosis and esophageal varices using liver and spleen stiffness measurements in biliary atresia: a pilot study. *Pediatr Radiol*, Sep;46(10):1409-17, 2016
- (6) 富田 紘史, 星野 健, 石濱 秀雄, 清水 隆弘, 藤村 匠, 狩野 元宏, 山田 洋平, 下島 直樹, 藤野 明浩, 黒田 達夫. 生体部分肝移植後早期に妊娠出産し得た胆道閉鎖症の1例, *日本小児外科学会雑誌* 52 (3): 1103-1107, 2016

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