

厚生労働科学研究 仁尾班

採択課題名
 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期
 を包含し診療の質の向上に関する研究
 (H28-難治等(難)一般-021)

先行研究

Alagille症候群など遺伝性胆汁うっ滞性疾患の
 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
 研究代表者 須磨崎 亮 教授
 (H22-難治・一般-163)

研究成果

- Alagille症候群の全国調査による実態把握
- 小児胆汁うっ滞性疾患に関する分担研究
- 診療支援サイト「乳児黄疸ネット」



乳児黄疸ネット

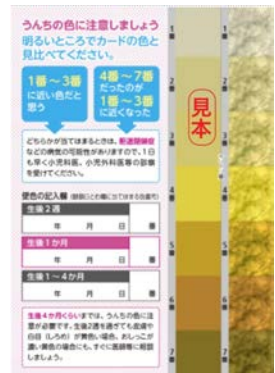


先行研究

新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の総括的な診断・
 治療に関する研究
 研究代表者 松井 陽 教授
 (H22-難治・一般-064)

研究成果

- 新版便色カードを用いた胆道閉鎖症のスクリーニングシステム開発
- 小児胆汁うっ滞性疾患に関する記述疫学研究
- 平成24年度から開始された全国的規模のスクリーニングシステムの確立

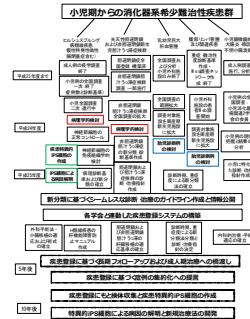


先行研究

小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成

研究代表者 田口 智章 教授
(H24-難治等(難)-一般-037)

研究概要 (H24-難治等(難)-一般-037)



消化器系の希少難治性疾患群に関する以下の研究

- 全国の症例を集積・分析
- 分類、診断基準、治療方針策定
- 学会と連携した登録制度を発足
- 長期フォローアップが可能な体制を構築

小児期発症の希少難治性肝胆脾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 (H26-難治等(難)-一般-082)

研究目的

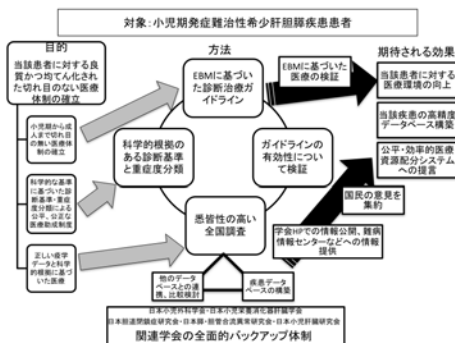
- 小児期発症難治性希少肝胆脾疾患の医療水準向上を目指し、科学的根拠と合意に基づいた診断基準・重症度分類を包含する診療ガイドライン作成

小児期発症の希少難治性肝胆脾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 (H26-難治等(難)-一般-082)

対象疾患

- 胆道閉鎖症
- 先天性胆道拡張症
- アラジール症候群
- 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC)
- 遺伝性肝炎
- カロリ病
- 肝内胆管減少症
- 原因不明肝硬変症
- 先天性門脈欠損症
- 新生児ヘモクロマトーシス
- 先天性高インスリン血症

作業工程



研究計画 (全体)

1. 各疾患の大規模全国疫学調査を実施して発生状況、治療内容を把握する。
2. 診断基準・重症度分類を策定し、科学的根拠に基づいた診断治療ガイドラインを作成する。
3. 策定された基準の妥当性について検討する。
4. 疾患横断的に、病理学的検討、本邦の実情に適合した肝移植適応ガイドライン作成、疾患別年次症例登録システム構築を行う。

診断基準

- 全ての疾患で作成
 - 胆道閉鎖症
 - 先天性胆道拡張症
 - アラジール症候群
 - 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC)
 - 遺伝性肝炎
 - カロリ病
 - 肝内胆管減少症
 - 原因不明肝硬変症
 - 先天性門脈欠損症
 - 新生児ヘモクロマトーシス
 - 先天性高インスリン血症

重症度分類

- 下記疾患で作成
 - 胆道閉鎖症
 - 先天性胆道拡張症
 - アラジール症候群
 - 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC)
 - 遺伝性肝炎
 - カロリ病
 - 肝内胆管減少症
 - 原因不明肝硬変症
 - 先天性門脈欠損症
 - 新生児ヘモクロマトーシス
 - 先天性高インスリン血症

胆道閉鎖症の重症度分類

- 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あるが、病状が可逆的またはその進行が緩やかで肝移植を急ぐ必要がない状態
- 重症度3：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

指定難病の重症度分類より

胆道閉鎖症の重症度分類

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+	2+	3+
胆道感染	-	1+	2+	3+
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。

指定難病の重症度分類より

診療ガイドライン

- 下記疾患で作成
 - 胆道閉鎖症
 - 先天性胆道拡張症
 - アラジール症候群
 - 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC)
 - 遺伝性肝炎
 - カロリ病
 - 肝内胆管減少症
 - 原因不明肝硬変症
 - 先天性門脈欠損症
 - 新生児ヘモクロマトーシス
 - 先天性高インスリン血症

診療ガイドライン作成について

- Mindsの手引きに従った作成が望ましい
- 稀少疾患の中でも発生頻度の差により、大規模な臨床研究（観察研究も含めて）があるものがないものがある
 - 大規模な臨床研究があるものでは準拠することはある程度可能
 - 大規模な臨床研究が不可能な稀少疾患では準拠した工程での作成が困難

胆道閉鎖症診療ガイドライン

- 平成27年より作成に着手
- Mindsのガイドライン作成手引きに従い作成
- 以下の重要臨床課題を設定
 - 早期診断
胆道閉鎖症の予後向上のためには、早期発見が重要であるが、適切な診断方法は検討・普及していない。早期診断の方法について明らかにし、その普及を促進する。
 - 葛西手術の成績向上
胆道閉鎖症の治療は、現在、葛西手術が唯一の治療方法であるが、治療成績は良好とはいえない。成績向上のための術前管理、術式、術後管理、再手術について推奨診療を提示する。
 - 良好な長期QOL獲得
胆道閉鎖症の長期経過には、肝硬変、肝癌、肝不全等の合併症の発症頻度が高く、いまだに予後不良である。肝移植の適応を含め、良好な長期QOL獲得のための推奨診療を提示する。

胆道閉鎖症

- 原因不明の難治性疾患
- 新生児期から乳児早期に肝外胆管に不可逆的な閉塞
- 手術的治療が成功しないと、胆汁性肝硬変へ進展

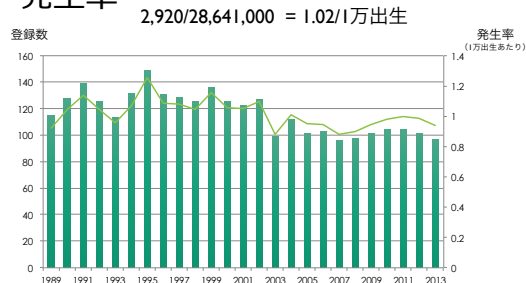
胆道閉鎖症の成因論

- 器官発生異常説
- 免疫異常説
- ウイルス感染説
 - reo virus, CMV, rota virus, papilloma virus
- 肝内胆管のremodeling障害…
- 胆汁酸代謝異常
- 血行障害
- 膵胆管合流異常
- その他…

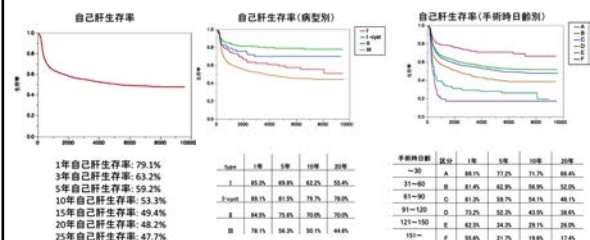
疾患概要

- 本症の発症頻度到人種差があるとの報告もある
 - 本邦では10000~12000出生に1人の割合
 - 遺伝性はない
- 男女比はおよそ0.6:1で女児に多い
- 合併奇形の頻度は約10%と少ない
 - 脾の異常、腸回転異常症、心大血管奇形などがみられる。
 - 多脾症候群からみた本症の合併症率は約50%
 - 病因との関連が示唆

胆道閉鎖症全国登録からみた本邦発生率



予後



日本小児外科学会雑誌第51巻2号268~274より抜粋

診療ガイドライン 組織編成

作成主体
胆道閉鎖症研究会

協力学会
日本小児外科学会
日本小児栄養消化器肝臓学会
日本小児放射線学会
日本肝移植研究会
日本小児肝臓研究会

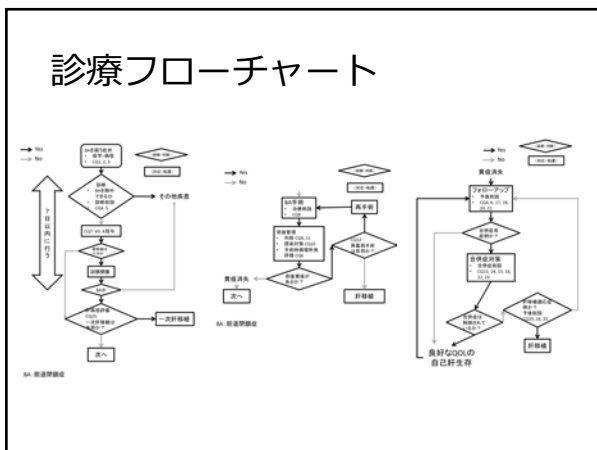
項目	氏名	所属	役職
総務部	山本 隆	大阪府立小児医療センター	部長
	山本 隆	大阪府立小児医療センター	副部長
	山本 隆	大阪府立小児医療センター	部長
	山本 隆	大阪府立小児医療センター	副部長
編集委員会	山本 隆	大阪府立小児医療センター	委員長
	山本 隆	大阪府立小児医療センター	副委員長
	山本 隆	大阪府立小児医療センター	委員長
	山本 隆	大阪府立小児医療センター	副委員長
執筆委員会	山本 隆	大阪府立小児医療センター	委員長
	山本 隆	大阪府立小児医療センター	副委員長
	山本 隆	大阪府立小児医療センター	委員長
	山本 隆	大阪府立小児医療センター	副委員長

構成

- 疫学
- 病態
- 診断
- 治療
- 合併症
- 予後

→ クリニカルクエスチョンを設けず、システマティックレビューを元にした総説形式

→ 重要臨床課題を解決するようなクリニカルクエスチョンを合計25個設定



CQ:診断

- CQ1 胆道閉鎖症のスクリーニングは有用か？
- 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？
- 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？
- CQ4 術中胆道造影は胆道閉鎖症の診療に有用か？
- CQ5 胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か？
- CQ6 胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か？

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？

▶ 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**。

▶ **推奨とその強さ**: 精査を行うことを推奨する。
(強く推奨) (投票1回 72%)

▶ **エビデンスの強さ**: B : 効果の推定値に中程度の確信 (投票1回 81%)

CQ:治療

- CQ7 術前のビタミンK投与は有用か？
- CQ8 30日以内の葛西手術は有用か？
- CQ9 術後のステロイド投与は有用か？
- CQ10 術後の抗菌剤長期静脈投与は有用か？
- CQ11 術後のUDCA投与は有用か？
- 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？

CQ8:30日以内の葛西手術は有用か？

- 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。(94%)
- CQに対するエビデンスの総括：C (74%)

CQ8:推奨に関連する価値観

- 本CQに対する推奨の作成に当たっては胆道閉鎖症患者に対する長期自己肝生存率の改善を重要視した。
- 症例数の多い観察研究では早期手術の有用性が示されており、また、早期手術は自己肝生存率を高める可能性が高い。
- しかし、理想的には30日以内の手術が望ましいが、現状を考慮すると困難が伴う。

CQ:合併症

- CQ13 胆管炎に対する抗菌薬の予防投与は有用か？
- CQ14 胆管炎治療に対する薬物投与は有用か？
- 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？
- 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？
- 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？
- 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？

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

- 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。
- 推奨度：行うことを推奨する（1回目 71%）
- エビデンスレベル：C

追記事項： バルーン・タンポナーデ法による初期止血や十分な止血効果が得られない場合や再出血の場合に胃上部血行遮断術（Hassab手術）、TIPS、門脈体循環シャント造設術も報告される。止血症例においても将来的な肝移植を考慮する事を提案する。門脈血行異常症の診断・治療ガイドライン（2013年）Shneider BLらによるexpert opinionとしてのガイドライン（2012年）

CQ16: 推奨に関連する価値観

- 致命的な合併症であり、救命効果を最重要視した。
- 成人領域などのエビデンスレベルの高い関連ガイドライン、文献を勘案・採用した。
- 小児領域の関連ガイドラインはエビデンスレベルの低いものも勘案した。
- 現状で小児に行われる頻度の低い治療は推奨文には含めない。
(非直接性を大きく勘案)

CQ: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？
- 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？
- CQ21 定期的な画像検査は有用か？
- CQ22 胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は有用か？
- CQ23 脾機能亢進症に対する治療は有用か？
- 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？
- 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？

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?

➤推奨を提示すべきではない。(1回目 90%)

➤CQに対するエビデンスの総括：**D**

CQ25:推奨に関連する価値観

- 一次移植は、葛西後の早期移植と同様、乳児肝不全状態での移植であり、特に葛西術後長期経過後の患者と比べての移植成績上、優位性はない。ただし、論文により、腸管穿孔や移植後胆道合併症の頻度が、葛西術後で多い傾向が示されているものもあり、一定の結論には至らない。PELD score 10点以上の胆道閉鎖症患者と限定しても、一次肝移植は有用である、という根拠はないと結論づけられた。また益と害のバランスも不明であり、行う事を提案するか行わないことを提案するかであるが、判断が困難である。
- 現時点では、一次移植の優劣を明確に論じた報告はなく、行う、行わないことをそれぞれ推奨する根拠がない。よって、現時点では、その投票を行わないことが妥当かどうかの投票にとどめた。
- 今後、一次移植の症例が増加し、その評価報告がでた段階では再度推奨を検討する可能性はある。

実態調査

- 下記疾患で実施
 - 胆道閉鎖症
 - 先天性胆道拡張症
 - アラジール症候群
 - 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC)
 - 遺伝性肝炎
 - カロリ病
 - 肝内胆管減少症
 - 原因不明肝硬変症
 - 先天性門脈欠損症
 - 新生児ヘモクロマトーシス
 - 先天性高インスリン血症

一次調査対象施設と回収率

- 日本小児科学会の研修施設 520施設
- 日本小児外科学会の専門医のいる病院 262施設
- 合計 782施設

往復はがきで、
2005年から2014年の過去10年間での、
20歳以下の対象疾患例の経験を尋ねた。
519施設 (**66.4%**) からの回答。

一次調査結果

- 先天性門脈欠損症 (門脈低形成・門脈体循環シャント症例を含む) 153
- 肝内胆管減少症 142
- 先天性肝線維症 49
- Caroli病 (先天性肝内胆管拡張症) 35
- 成因不明の肝硬変症 26
- 成因不明の門脈圧亢進症 25
- 新生児ヘモクロマトーシス 22

小慢データと今回の比較

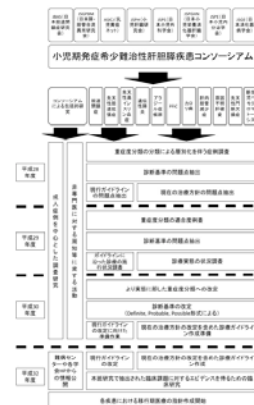
	H23年度	H24年度	今回結果
先天性門脈欠損症	NA	NA	153
肝内胆管減少症	10	11	142
先天性肝線維症	20	20	49
Caroli病	4	6	35
成因不明の肝硬変症	64	56	26
成因不明の門脈圧亢進症	59	63	25
新生児ヘモクロマトーシス	NA	NA	22
嚢胞性線維症	11	9	30
α1アンチトリプシン欠損	1	1	5
遺伝性果糖不耐症	NA	NA	4

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究
(H28-難治等(難)一般-021)

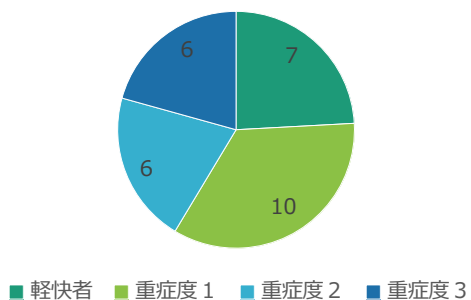
• 研究目的

- 当該疾患の診療水準の向上に貢献すること
 - 移行期医療の問題の解決
 - 各疾患の全国共通の診断基準と重症度分類の改定
 - 診療ガイドライン (CPG) の作成、普及

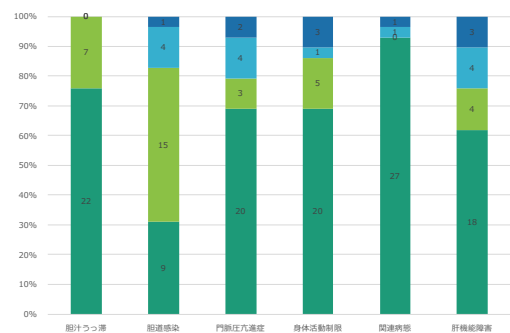
作業工程



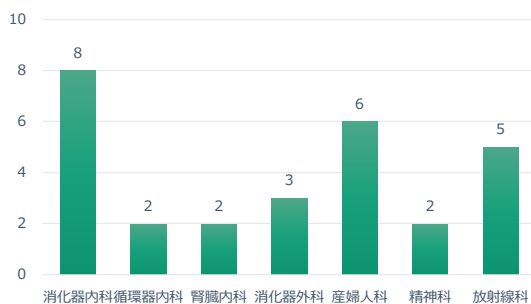
胆道閉鎖症成人症例
の重症度分布



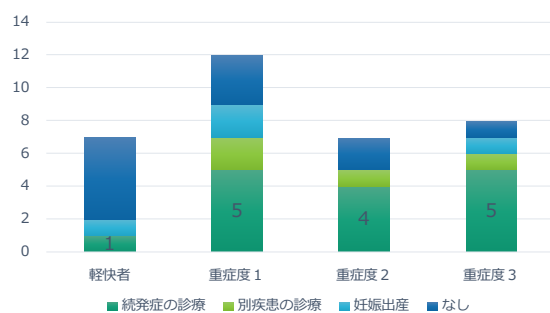
要素別分布



受診診療科



重症度と成人診療科受診状況



胆道閉鎖症における移行期医療の現状

- ・ 病態の本態（胆道閉鎖症術後の胆汁性肝硬変）への対応は小児外科で行われている
- ・ 成人診療科は関連病態の対応が主体
 - ・ 本症の重症度が高いほど成人診療科の受診率が高まる傾向を認めた。

移行期医療の現状と成人領域との連携

- ・ 胆道閉鎖症
 - ・ 日本胆道閉鎖症研究会・日本外科学会
- ・ 先天性胆道拡張症
 - ・ 日本脾・胆管合流異常研究会・日本胆道学会
- ・ 遺伝性膵炎
 - ・ 日本消化器病学会・難治性膵疾患に関する調査研究班
- ・ 他の希少肝胆膵疾患
 - ・ 疾患に応じて日本肝臓学会・日本内分泌学会との連携ができている疾患もある

当該領域における移行期医療の問題点

- ・ 成人診療科との連携は非常に重要
- ・ 疾患毎に現状の違い
 - ・ 小児期発症疾患の疾患特殊性と希少性
 - ・ 成人でも発症する疾患（先天性胆道拡張症や遺伝性膵炎）では比較的円滑に連携可能
 - ・ 疾患によっては現時点でほとんど小児医療者だけで診療しているという現状⇒連携・移行における障壁あり