

## 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）

研究代表者 仁尾 正記 国立大学法人東北大学大学院 教授

### 研究要旨

#### 研究目的

小児期発症難治性希少肝胆膵疾患の診療の質はこれまでの取り組みによって向上し、成長して成人期を迎える症例が増加している。しかし長期的な問題を抱えながらの生活を余儀なくされている症例も希ではなく、さらに各疾患の認知度は決して高くは無いため、解決すべき課題は多い。本研究の目的は当該疾患患者が抱える問題を解決し、最終的に当該疾患の診療水準のさらなる向上に貢献することである。現在、各疾患の共通の診断基準と重症度分類が作成されているが、調査研究を重ねてより現状に即した基準や分類の見直しを行うと同時に診療ガイドライン（CPG）の作成・普及および改訂が必要である。本研究は平成 26 年度から実態把握と診断基準・重症度分類、CPG 作成を目指した研究「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」を継続、発展することを基本とする。以上の状況で、小児期から成人期までを切れ目なく捉え、医療水準の向上を通じて患者の療育環境を改善するための研究が必要である。本研究の特色は、関連する学会・研究会を中心に研究班を結成した既存の研究班を発展させ、成人診療関連学会との連携強化により移行期医療を包含して研究することである。当該疾患では、このような研究は行われていない。

#### 研究方法

本研究は、下に掲げた小児期発症の希少肝胆膵疾患について 3 年計画で作業を行っており、2 年目の平成 29 年度までに、本邦における発生状況・実態・予後等が明らかでない希少疾患における調査研究の継続、重症度分類による層別化を伴う調査研究、現行診断基準の問題点の抽出、現行 CPG あるいは治療方針の問題点の抽出を行った。これらと並行し、包括的研究として移行期医療を見据え、成人症例を中心とした調査研究と非専門医に対する周知に対する研究活動を行う。

研究対象疾患：

- 1) 胆道閉鎖症
- 2) アラジール症候群
- 3) 遺伝性膵炎
- 4) 先天性胆道拡張症
- 5) 家族性肝内胆汁うっ滞症
- 6) カロリ病
- 7) 肝内胆管減少症
- 8) 原因不明肝硬変症

- 9) 先天性門脈欠損症
- 10) 新生児ヘモクロマトーシス
- 11) 先天性高インスリン血症
- 12) 嚢胞性線維症

## 研究結果

### 1) 胆道閉鎖症

1. 診療ガイドラインの作成・普及を行った。
2. 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析を行った。
3. 成人症例の療養環境の改善に向けた研究を行った。

### 2) アラジール症候群

1. 移行期医療の実際について調査研究を行った。
2. 腎病変や脳血管病変は加齢変化を調べた。
3. 乳児黄疸ネット内に症例相談フォームの作製、利用を行った。

### 3) 遺伝性膵炎

1. 疫学調査を行った。
2. 重症度分類の改定を行った。

### 4) 先天性胆道拡張症

1. 診療ガイドライン普及のための作業を行った。
2. 重症度分類の策定を行った。
3. 小児期発症例での成人期状況調査を行った。

### 5) 家族性肝内胆汁うっ滞症

1. 一次アンケートを行った。
2. 日本肝移植研究会の登録症例を検討した。
3. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症診療ガイドライン（案）を作成した。

### 6) カロリ病

1. 一次調査および二次調査で検討を行った。
2. 診療の手引きを検討した。

### 7) 肝内胆管減少症

一次調査および二次調査で検討を行った。

### 8) 原因不明肝硬変症

一次調査および二次調査で検討を行った。

### 9) 先天性門脈欠損症

1. 一次調査および二次調査で検討を行った。
2. 網羅的文献検索を行った。

### 10) 新生児ヘモクロマトーシス

一次調査および二次調査で検討を行った。

### 11) 先天性高インスリン血症

1. ガイドライン周知に関する作業を行った。
  2. 新規エビデンスの収集に関して、低血糖時バイオマーカーと外科治療に関する検討を行った。
- 1 2 ) 嚢胞性線維症
1. 登録制度を利用した症例調査と *CFTR* 遺伝子解析を実施した。
  2. 情報交換会プログラムを施行した。
  3. 新規承認薬の市販後調査を行った。
  4. 汗試験と便中膵エラスターゼ検査を行った。
  5. 重症度分類基準の改訂案を検討した。
  6. 診療の手引き [ 改訂 2 版 ] を作成した。
  7. 嚢胞性線維症患者の栄養ケアを発刊した。
- 1 3 ) 肝・胆道疾患の成人領域の調査研究
- 一次調査および二次調査で検討を行った。

## 結論

小児期発症の稀少難治性肝胆膵疾患の診療水準を高レベルで均てん化し、理想的なトランジション体制を図るための研究が徐々に進行している。診療ガイドラインがすでに完成し、普及と改定の作業にかかる疾患から、その前段階の調査・研究作業が行われている疾患、ガイドラインの作成までにはまだかなり時間を要することが見込まれる疾患等、本研究班が扱う疾患の進捗度には差があるが、専門医療職のコンセンサスに基づき、かつ患者にとって有用性の高い診療ガイドライン、あるいはこれに準じた指針形成に向けて、個々の疾患の状況に応じて、関連する学会・研究会間の連携を深めて作業を継続している。小児期発症の稀少難治性肝胆膵疾患をトランジションまで包含して扱うためには、本研究班で構築された全日本的な学会連携の枠組みを継続的に活用することが重要である。

## 研究分担者

|       |                                 |
|-------|---------------------------------|
| 黒田達夫  | 慶應義塾大学医学部小児外科教授                 |
| 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           |
| 佐々木英之 | 東北大学病院小児外科講師                    |
| 須磨崎亮  | 筑波大学医学医療系小児科客員教授                |
| 清水俊明  | 順天堂大学医学部小児科教授                   |
| 安藤久實  | 愛知県心身障害者コロニー・発達障害研究所・小児外科非常勤研究員 |
| 島田光生  | 徳島大学大学院医歯薬学研究部 消化器・移植外科学教授      |
| 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          |
| 濱田吉則  | 関西医科大学名誉教授                      |
| 神澤輝実  | 東京都立駒込病院副院長                     |
| 虫明聡太郎 | 近畿大学医学部奈良病院・小児科教授               |
| 林久允   | 東京大学大学院薬学系研究科助教                 |
| 玉井浩   | 大阪医科大学小児科教授                     |
| 工藤豊一郎 | 茨城県済生会水戸済生会総合病院小児科主任部長          |

|      |                               |
|------|-------------------------------|
| 田尻仁  | 大阪急性期・総合医療センター臨床研究支援センターセンター長 |
| 呉繁夫  | 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野教授        |
| 乾あやの | 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科部長          |
| 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      |
| 金森豊  | 国立成育医療研究センター 臓器運動器病態外科部外科医長   |
| 正宗淳  | 東北大学大学院医学系研究科・消化器病態学分野特命教授    |
| 竹山宜典 | 近畿大学医学部外科肝胆膵部門主任教授            |
| 成瀬達  | みよし市民病院消化器科病院事業管理者            |
| 石黒洋  | 名古屋大学総合保健体育科学センター教授           |
| 滝川一  | 帝京大学医学部内科学講座消化器内科学主任教授        |
| 田中篤  | 帝京大学医学部内科学講座消化器内科学教授          |

## A 研究目的

小児期発症難治性希少肝胆膵疾患の診療の質はこれまでの取り組みによる向上に伴い、成人期へと至る症例も増加している。しかし全ての症例が決して問題無く生活が送れてはならず、さらに各疾患の認知度は決して高くは無いため、医学的、社会的に解決すべき問題がある。

本研究の目的は当該疾患患者が抱える問題点を解決することで、最終的に当該疾患の診療水準の向上に貢献することである。現在、各疾患の全国共通の診断基準と重症度分類はあるが、目的達成のためには現状に適合した基準へ改定を行う事が必要である。また、科学的で均てん化された医療を提供するため、診療ガイドライン(CPG)の作成、普及が必要である。

本研究は平成 26 年度から実態把握と診断基準・重症度分類、ならびに CPG 作成を目指した研究の「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(H26-難治等(難)-一般-082)」を継続、発展させることを基本としている。

以上の状況で、小児期から成人期までを切れ目なくとらえ、医療水準の向上を通じて患者の療育環境を改善するための研究が必要である。

本研究は 3 年計画でこの問題に取り組んでおり、2 年目の平成 29 年度までに、本邦における発生状

況・実態・予後等が明らかでない希少疾患における調査研究の継続、重症度分類による層別化を伴う調査研究、現行診断基準の問題点抽出、現行 CPG あるいは治療方針の問題点の抽出を行った。これらと並行し、包括的研究として移行期医療を見据え、成人症例を中心とした調査研究と非専門医に対する周知に対する研究活動を行う。その研究成果は、現在わが国が目指している難病を抱えた患者も活躍することができる「一億総活躍社会」の実現の一助となり得る。本研究の特色・独創的な点は、関連する 6 つの学会・研究会を中心として研究班を結成して、これまでの枠組みをさらに発展させ、成人診療関連学会との連携強化により移行期医療を包含して研究することである。本班研究が包含する疾患で、このような厚生労働政策研究は行われていない。

## B 研究方法

【対象疾患】本研究では、以下の 1 ) - 12 ) の各疾患の研究および対象疾患の横断的な成人期調査を行う。

- 1) 胆道閉鎖症
- 2) アラジール症候群
- 3) 遺伝性膵炎
- 4) 先天性胆道拡張症
- 5) 家族性肝内胆汁うっ滞症

- 6) カロリ病
- 7) 肝内胆管減少症
- 8) 原因不明肝硬変症
- 9) 先天性門脈欠損症
- 10) 新生児ヘモクロマトーシス
- 11) 先天性高インスリン血症
- 12) 嚢胞性線維症

【方法】

- 1) 診断基準・重症度分類を作成または改訂するための調査研究を行う。この調査では、当該疾患を診療している医療機関・研究者に対するアンケート調査を実施する。
- 2) 現行の診断基準・重症度分類の問題点を抽出して、必要な改訂を行う。
- 3) CPG の作成または現行 CPG の問題点の抽出し改訂を行う。
- 4) 成人症例を中心とし、重症度分類を含めた医学的状況ならびに就学就業状況を含めた社会的状況についての調査研究を行う。この調査は当該疾患を診療している医療機関を通じたアンケート調査を実施する。医学的状況については1)の調査と連動して実施し、社会的状況については担当医師を介して患者本人へのアンケート調査を実施する。
- 5) 非専門医に対する適切な周知に関する必要項目の検討を行う。このために、当該疾患を診療する可能性のある成人診療科へのアンケート調査を実施する。

【研究体制】

- 1) 胆道閉鎖症：仁尾、黒田、窪田、佐々木
  - A) 診断基準・重症度分類改訂：仁尾
  - B) ガイドライン作成・改訂：窪田、佐々木
  - C) 成人期調査：黒田
- 2) アラジール症候群：須磨崎、今川（協力者）、和田（協力者）、田川（協力者）
  - A) ガイドライン作成・改訂：和田（協力者）
  - B) 診断基準・重症度分類改訂：須磨崎
  - C) 成人期調査：田川（協力者）
- 3) 遺伝性膵炎：清水、正宗、鈴木（協力者）、箕

輪（協力者）

- A) 診断基準・重症度分類改訂：清水
- B) ガイドライン作成・改訂：清水
- C) 成人期調査：小児期発症症例の特徴：鈴木（協力者）
- 4) 先天性胆道拡張症：安藤、田口、島田、神澤、濱田
  - A) 診断基準・重症度分類改訂：濱田 安藤
  - B) 成人期調査：小児期発症症例の特徴：島田、石橋（協力者）田口 神澤
- 5) 家族性肝内胆汁うっ滞症：虫明、林、近藤（協力者）
  - A) 診断基準・重症度分類改訂：林、近藤（協力者）
  - B) 成人期調査：虫明
- 6) カロリ病：玉井、工藤
  - A) 診断基準・重症度分類改訂：工藤
  - B) 成人期調査：玉井
- 7) 肝内胆管減少症：工藤、杉浦（協力者）
  - A) 診断基準・重症度分類改訂：工藤、杉浦（協力者）
  - B) 成人期調査：工藤
- 8) 原因不明肝硬変症：田尻、工藤
  - A) 診断基準・重症度分類改訂：工藤
  - B) 成人期調査：田尻
- 9) 先天性門脈欠損症：呉、工藤、坂本（協力者）
  - A) 診断基準・重症度分類改訂：工藤 坂本（協力者）
  - B) 成人期調査：呉
- 10) 新生児ヘモクロマトーシス：乾、工藤
  - A) 診断基準・重症度分類改訂：工藤
  - B) 成人期調査：乾
- 11) 先天性高インスリン血症：依藤、金森
  - A) 診断基準・重症度分類改訂：依藤
  - B) 成人期調査：金森
- 12) 嚢胞性線維症：竹山、成瀬、石黒
  - A) 診断基準・重症度分類改訂：成瀬
  - B) ガイドライン作成・改訂：石黒

C) 成人期調査：竹山

13) 本研究班が担当する肝・胆道疾患の成人領域の調査研究：

滝川、田中、持田（協力者）、大平（協力者）

14) 学会代表：

黒田（日本小児外科学会前理事長）

玉井（日本小児栄養消化器肝臓学会運営委員長）

仁尾（日本胆道閉鎖症研究会事務局代表）

島田（日本膵・胆管合流異常研究会事務局代表幹事）

田尻（日本小児肝臓研究会代表）

依藤（日本小児内分泌学会理事）

正宗（日本消化器病学会）

滝川（日本肝臓学会副理事長）

いる。

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2017年度もこれまで同様に実施され、2016年の症例が40施設から79例が新たに登録され、全体では3243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54巻2号へ掲載された。
3. 成人症例の療養環境の改善に向けた研究  
成人症例の療養環境の改善に向けた研究として成人期調査を疾患横断的に実施している。胆道閉鎖症に関しては別添資料の二次調査票を作成し、次年度に集計結果の解析を行う予定である。

C 研究結果

研究班全体の結果

会議開催

- 1) 第1回全体会議：平成29年6月25日(日)  
10:00 - 15:00 東京八重洲ホール B2階会議室
  - 2) 第2回全体会議：平成29年12月17日(日)  
10:00 - 15:00 TKP 東京駅前カンファレンスセンター5階 ホール5A
- 1) 第1回全体会議において本研究班のミッションが確認され、研究の方向性が検討された。研究体制の構築とグループ毎の研究計画が承認された。
  - 2) 第2回全体会議において、各グループの研究の進捗状況と今後の方向性が報告され、承認された。

各疾患研究の結果

1) 胆道閉鎖症

1. 診療ガイドラインの公開普及

第7回胆道閉鎖症仙台国際シンポジウムにおいて完成した診療ガイドラインに関する発表を行った。現在は英文論文作成作業を進めて

2) アラジール症候群

1. 移行期医療における注意点や課題が抽出された。これらをもとに、成人期診療施設へ2次調査を依頼する準備を進めた。具体的な情報収集内容は、診療を継続している主たる診療科や診療間隔など患者の受療状況に関する質問事項にはじまり、年齢、体格、血圧など患者本人の情報も収集した。また、飲酒や喫煙などの嗜好歴、結婚の有無や就職・就学の有無とその困難の有無など日常生活に関する情報も集めた。女性であれば、月経周期や妊娠・出産の有無、周産期異常の有無なども質問項目に含めた。また、こどもがいればその新生児期の黄疸の有無など、次世代に関する項目も確認した。アラジール症候群と診断された時期や診断方法(肝生検、遺伝子検査など)を確認するほか、現在受けている医療(投薬や検査など)も挙げた。例えば、血管病変は脳卒中のリスクとなり、生命予後を左右する因子の一つであるので、頭部MRIをはじめ、血管病変が検査で追跡されているかどうか成人期診療を考えるうえで重要である。また、腎動脈など腹部血管の異常が潜在的に存在してい

ることが近年報告されており、腹部エコーやCTなどの精査で確認されているかどうかも調査する方針とした。

2. 腎病変や脳血管病変は加齢変化とともに顕在化することがあり、症状に乏しく未診断であった例や家族歴も明らかでない非典型例も含まれる。
3. 希少難治肝疾患の診療が円滑に進むよう、全国の主治医から専門医のネットワークにアクセスしやすいように、乳児黄疸ネット内に症例相談フォームを作製した。2017年度は11件の問い合わせがあり回答した。

### 3) 遺伝性膵炎

#### 1. 遺伝膵炎の疫学調査

2005年から2014年受療患者を対象とした遺伝性膵炎全国調査を行った。100家系270例(男性152例、女性118例)の遺伝性膵炎患者が報告された。平均発症年齢は18.1歳であり、5歳までに23%の患者が、20歳までに68%が発症していた。32%の患者は20歳以降に発症しており、60歳以降に発症している症例もみられた。発症からの進行は欧米の報告と同様に比較的遅く、膵外分泌機能不全や糖尿病を20歳までに認める症例はそれぞれ10%ならびに5%以下に過ぎなかった。したがって、小児例においては急性膵炎発作を中心とした腹痛コントロールが治療の主眼となる一方、年齢を重ねるにつれ膵外内分泌障害に対する治療が重要となってくると想定された。膵癌の家族歴は100家系中25家系に認められ、欧米と同様に膵癌の高リスクであることが示された。膵癌の危険率は40歳までに2.8%、60歳までに10.8%、70歳までに22.8%と推計された。

#### 2. 重症度分類の改定

##### <重症度分類>

急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合(変更なし)

膵外分泌機能不全またはインスリン投与を必要とする膵性糖尿病を認める場合(新規追加)

を重症とする。

#### 4) 先天性胆道拡張症

##### 1. 診療ガイドラインの普及

診療ガイドラインを英文化して、JHBPSに投稿し、出版された。

ガイドラインをダイジェスト版としてまとめ直して、日本消化器病学会雑誌「胆と膵」に投稿した。

Minds ホームページへの掲載を目指し、診療ガイドラインの全文を審査に提出した。

##### 2. 重症度分類の策定

胆道閉鎖症の重症度分類も参考に重症度分類の試案を策定し、合流異常研究会の世話人の評価を受けて、さらに学会発表を経て、重症度分類として確定させた。重症度分類では、原則、拡張胆管切除手術(以下、手術等)を受けた術後患者を対象とし、軽快者、重症度1~3に分類し、重症度2以上を指定難病の対象とした。重症度判定項目は、肝機能障害の評価、胆道感染、急性膵炎、膵石または肝内結石、身体活動制限(PS)の5項目で評価した。そして重症度判定では、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した。

##### 3. 小児期発症例での成人期状況調査

重症度2以上の実態調査として合流異常研究会の登録施設(148施設)に簡易のアンケート調査を行い、25施設から回答があり、癌を除く手術症例973例のうち重症度2以上の症例は37例(3.8%)であった。

さらに合流異常事務局で合流異常症例を

約 2800 例登録しており、2012 年に登録症例の追跡調査施行(988 例登録)を行った。これらのデータを解析したところ、重症度 2 以上の症例は 131 例(13.3%)であった。

#### 5) 家族性肝内胆汁うっ滞症

1. 一次アンケートとして、532 施設から返答され回収率は 83.6%と良好な結果だった。18 歳以上症例の症例を診療している施設数は、PFIC 8 施設、BRIC 5 施設という結果だった。
2. 日本肝移植研究会の症例登録からは、2015 年未までに 45 例の登録が確認されている。うち 20 歳以上は 8 人で 2 人は死亡していることが明らかとなった。
3. 「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症診療ガイドライン(案)」を作成した。

#### 6) カロリ病

1. 一次調査では本疾患に関して 23 施設から存在するとの返信があった。
2. 二次調査の集計が進行中である。
3. 診療の手引きを関係学会に諮り策定する方向で検討している。

#### 7) 肝内胆管減少症

1. 一次調査では本疾患に関して 6 施設から存在するとの返信があった。
2. 二次調査の集計が進行中である。

#### 8) 原因不明肝硬変症

1. 小児期発症の原因不明肝硬変を一次調査で 26 例確認し、この 26 例中、20 歳以上まで生存した症例を対象に追加調査を行い、該当症例は 8 例であった。
2. 現在の年齢は 20-33 歳、2 例が男性、6 例が女性。5 例が肝移植後生存、1 例が肝移植待機中、

1 例が肝移植後に死亡した。残る 1 例は軽快し終診。肝移植適応の 7 例は、全例慢性肝不全、門脈圧亢進症を呈し、成長障害も 4 例に認めた。

3. 検査で除外：Wilson 病 5 例、1 アンチトリプシン欠損症 3 例、チロジン血症 2 例であり、希な疾患であるアラジー症候群、ミトコンドリア病、シトリン欠損症、PFIC、TJP2 異常症、先天性胆汁酸代謝異常症、Wolman 病、コレステロールエステル蓄積症、NP-C、自己免疫性肝炎、新生児ヘモクロマトーシスは主に臨床的に除外されていた。
4. 肝移植時(待機例は現在)の重症度は、厚生労働省の身体活動制限分類「ウ」以上が 5 例と過半数を占め、慢性肝不全症状、身体活動制限も強かった。

#### 9) 先天性門脈欠損症

1. 一次および二次アンケートの状況  
一次調査では本疾患に関して 40 施設から存在するとの返信があった。  
二次調査の集計が進行中である。

#### 2. 網羅的文献検索

文献的検索のうち、PubMed の一次スクリーニングで 103 文献が、二次スクリーニングで 20 文献に絞った。そこで記載された疾患のうち、agenesis of the ductus venosus, ductus venosus agenesis が先天性門脈欠損症ないし低形成に最も近い解剖学的所見を示していた。

医学中央雑誌では一次スクリーニングで 64 文献が検出され、二次スクリーニングで本症と思われる疾患を記載した 8 文献を得た。本症に対し産婦人科領域では静脈管無形成(症)、静脈管欠損症の用語が用いられていた。

Google サーチエンジン画像検索で同様に検索し、上位 200 画像を目視で検索し、

先天性門脈欠損症に類似した血管の画像所見を示す疾患として ductus venosus agenesis を得た。

## 10) 新生児ヘモクロマトーシス

1. 発症頻度については、平成 22 年から平成 26 年の 5 年間に 19 例の報告であった。出生数からの計算では (19/518.9 万)、27.3 万人に 1 人の頻度であった。

### 2. 現診断基準での該当項目

1) 「出生直後からの全身状態不良 (呼吸・循環不全など)、胎児発育遅滞、胎児水腫、肝不全徴候などを認める」に該当したのは 12 例 (63%) であった。

2) 「トランスフェリン飽和度が高値を示す」を認めたのは 10 例 (53%) であった。

3) 「他の原因による肝障害が否定される」を認めたのは 12 例 (63%) であった。

4) 「MRI T2 強調画像で肝臓以外の臓器に鉄沈着を示唆する低信号を認める」に該当したのは 3 例 (16%) だった。

5) 「口唇小唾液生検により唾液腺組織に鉄沈着を認める」に該当した症例はいなかった (0%)。

6) 「同一の母から出生した同胞が新生児ヘモクロマトーシスと診断されている」に該当したのは 5 例 (26%) だった。

参考所見 a) 「胎児期に流産や早産、子宮内発育不全、羊水過少、胎動不全、胎盤浮腫のいずれかが認められる」に該当したのは 5 例 (26%) だった。

参考所見 b) 「敗血症に起因しない播種性血管内凝固症候群」9 例 (47%) だった。

参考所見 c) 「フェリチン高値」を認めたのは 16 例 (84%) だった。

参考所見 d) 「フェトプロテイン高値 (100,000 ng/mL 以上)」を認めたのは 4 例 (21%) だった。

3. 19 例中 9 例 (47%) に同胞を認め、9 例中 5 例 (56%) に同胞発症を認めた。

4. 出生後の治療は 16 例 (84%) に行われた。内訳は、輸血 14 例 (74%)、交換輸血 10 例 (53%)、免疫グロブリン大量療法 9 例 (47%)、抗酸化キレート療法 7 例 (37%)、血漿交換 5 例 (26%)、血液透析 4 例 (21%) であった。

5. 肝移植は 9 例 (47%) に実施された。移植時年齢は日齢 9~2 ヶ月で、生体ドナーが 8 例、脳死ドナーが 1 例であった。

6. 19 例中 14 例が生存し、生存率 74% であった。治療別では、内科的治療 (肝移植なし) が 60% (6/10) に対し、肝移植治療は 89% (8/9) と良好であったが有意差は認めなかった ( $p=0.153$ )。

## 11) 先天性高インスリン血症

### 1. ガイドライン周知に関して

英文版を作成し、peer review journal に投稿、採択、出版された。

日本医療機能評価機構のガイドライン評価を受け、Minds ガイドラインライブラリに掲載された。

日本小児内分泌学会ガイドライン集の一部として収載し、出版された。

医学雑誌記事の一部としてガイドラインの解説論文を公開した。

### 2. 新規エビデンスの収集に関して

#### 低血糖時バイオマーカー

本症とコントロールの比較では、低血糖時の血糖 30 vs 46.5 mg/dL、インスリン 9.9 vs 感度以下  $\mu$ U/mL、ヒドロキシ酪酸 17.5 vs 3745  $\mu$ mol/L、遊離脂肪酸 270.5 vs 2660  $\mu$ mol/L であった。診断の困難なことが多い生後 5 か月以降では、低血糖時のインスリン  $> 1.25 \mu$ U/mL、FFA  $< 1248 \mu$ mol/L、ヒドロキシ酪酸  $< 2000 \mu$ mol/L をカットオフとすると感度

(97.5, 96.2, 95.2%), 特異度(84.2, 89.3, 92.3%)となり、良好に診断できた。  
外科治療

(ア)123施設から回答を得た(77.4%の回答率)。症例があると回答した施設は6施設で、症例数は14例であった。この6施設には、二次調査として、以下に掲げるような診断治療に関する詳細な情報を質問して6施設すべてから回答を得た(100%回答率)。

(イ)18FDOPA-PET検査では、1例にびまん性取り込みありと診断され、1例では取り込みなしと診断されたが、この2例はASVS検査でそれぞれ尾部限局性病変、頭部限局性病変と診断されて手術治療の適応とされた。他の12例では18FDOPA-PET検査で限局性病変と診断されて手術治療がされた。6例は頭部病変、1例は頭・体部病変、2例は体・尾部病変、3例は体部病変であった。びまん性病変と診断されて手術を施行した症例はなかった。これらの病変特定は、本研究の研究分担者である増江医師が開発したpancreas percentage theoryにのっとって診断されたものである。手術時年齢は、2か月から23か月まであり、平均は8.7歳であった。そして、14例中12例は1歳以下で手術がされていた。

(ウ)手術術式は、4例で核出術が施行されていた。そのうち3例は頭部病変、1例は体部病変であった。また2例では1回目の核出ののちに追加で病変の切除がされていた。しかし3例では切除断端の病変が陰性であることが確認できていなかった。他には、4例で体尾部切除、1例で尾部切除、4例で頭部切除、空腸を使用したルーワイ再建術、1例では鉤部、体尾部切除(85%切除)が行われていた。

(エ)術中病変診断には、肉眼所見が10例で病変同定に有効であったと回答し、超音波検査は7例で施行されたが1例でのみ有効であったと回答された。術中凍結切片による診断は14例すべてに施行されて、すべて有効であったと回答された。

(オ)最終病理診断は、6例が頭部病変、2例が頭・体部病変、1例が尾部病変、3例が体部病変、2例が体・尾部病変であった。術前18FDOPA-PETで限局性病変と診断された12例中11例は術前診断された病変が術後最終病理病変と一致していた。1例は、術前に頭部病変と診断され、術後病理で頭・体部病変と診断された(false negative)。

(カ)合併症としては、術中には1例で胆管損傷があり修復がされていた。また、術後に胃幽門通過障害が遷延して幽門形成術が施行された症例が1例あった。創部感染が1例で認められた。術後に一過性に低血糖を示した症例は3例あり、術後間もない1例では現在も低血糖がみられていた。術後高血糖になった症例はなかった。

## 12) 嚢胞性線維症

### 1. CF登録制度を利用した症例調査とCFTR遺伝子解析

本年度は、7名のCF患者のCFTR遺伝子解析(全exonシーケンスとゲノム・リアレンジメント解析)を実施した。

2. CF情報交換会プログラムが施行され、参加者は、42名(主治医12名、看護師3名、管理栄養士5名、薬剤師2名、患者さんご家族10名、相談医4名、登録制度事務局4名、その他2名)であった。

### 3. 新規承認薬の市販後調査

リパクレオン®は2017年12月末時点で

17例に使用されていた。2017年の新規登録患者は2例であった。中断例はなかったが、死亡1例、転院など1例があり、服用中の患者数には変化がなかった。有害事象は20件の報告があったが重篤な副作用の報告はなかった。

プルモザイム®は2017年12月末時点で22例に使用されていた。中止は3例あり、その理由は死亡2例、副作用1例であった。副作用は2012年から累積7件（発声障害、呼吸困難、喀血、発熱、発熱、口腔咽頭痛、上室性徐脈）あったが、すべて非重篤であった。

トブラマイシン吸入用製剤（トービイ®）は2017年12月末時点で11名に使用された。新規登録は2例、中止が0例であった。有害事象の報告はなかった。

#### 4. 汗試験と便中膵エラスターゼの施行状況

みよし市民病院では、2013～2017年までの5年間に、全国の医療機関よりCF疑いの患者25名の検査依頼を受けた。呼吸不全などにより来院が困難な患者については、当院の検査技師を依頼施設に派遣して施行した。患者および健常人の皮膚において、発汗刺激に用いるピロカルピンイオン導入法（計84回）による副作用は認めなかった。2017年度は7名に汗試験を施行し、5名が異常高値、1名が境界を示し、6名がCF確診と診断された。

便中膵エラスターゼ濃度はELISA法により測定してきたが、この方法の問題としては、測定に2日間要すること、1検体の測定でも標準曲線の作成や測定間の変動を把握するための標準検体が必要なことがある。測定費用を考慮すると検体がある程度集まった時点でまとめて測定することとなり、結果を早く知りたいとい

う患者と主治医の要望に応えることができなかった。本年度から迅速試験により膵外分泌不全の有無を判定し、主治医に2日以内に結果を報告している。迅速試験の判定結果は、後日、ELISAによる定量試験で確認した。本年度は11例の測定依頼を受け、5例がPI、6例がPSと判定された。CF患者（n=28）、CF疑い患者（n=8）および健常児（n=14）において便中膵エラスターゼ濃度を迅速試験により測定し、ELISA法による定量値による判定と比較した。PIを伴うCF患者（n=17、男性10名、年齢の中央値6.2：範囲0.7-25.3歳）の迅速試験は全て陽性であり、定量試験の中央値は0.8（0-38.6） $\mu\text{g/g}$ であった。一方、PSの患者（n=11、男性7名、年齢25.5：8.9-37.1歳）では、迅速試験は全て陰性であり、定量試験は510（280-795） $\mu\text{g/g}$ であった。CF疑い患者（男性5名、年齢6.6：0.2-39歳）は全て陰性、定量値は588（458-766） $\mu\text{g/g}$ であった。健常児（男性9名、年齢中央値7.8：範囲0.1-18.3歳）の定性試験は全て陰性、定量値は686（309-883） $\mu\text{g/g}$ であった。以上の結果から、迅速試験により本症の膵外分泌不全の判定が可能と判断した。

#### 5. 現行の重症度分類基準の妥当性の検討

登録制度で臨床症状が把握されている36例のうち、Definiteは31例、Probableは5症例。Definiteのうち、遺伝子型からCFTR機能がほぼ喪失していると推定されるのが21例、CFTR機能が残存していると推定されるのが10例。CFTR機能喪失例は、Stage-1から4までほぼ均等に分布していた。

PI（判定は、便中エラスターゼ、脂肪便、CTでの膵萎縮）を伴うのは22/36例。22例のうち重度栄養障害（Stage-3相当）は5例のみで、ほとんどがリパクレオン®を服用しているためかと思われる。一方、PSの患者でも4例に重度栄養障害が見られ、強い呼吸器症状による消耗に起因する。

6. 嚢胞性線維症の診療の手引き〔改訂2版〕を作成した。
7. 嚢胞性線維症患者の栄養ケアを発刊した。

### 13) 肝・胆道疾患の成人領域の調査研究

1. 一次調査票を送付、10月に一次調査結果を固定した。重複を除いた640施設に対して調査票を送付し、548施設（85.6%）から回答を得た。
2. 胆道閉鎖症は147施設から症例が存在するとの回答があり、うち48施設（33%）は成人診療施設であった。その他の疾患については症例が存在するとの回答が得られた施設数は比較的少なかったが、カロリー病や両性反復性肝内胆汁うっ滞症では成人施設数が80%を超えていた。

## D 考察

本研究班では、小児期に発症し成人期への医療移行（トランジション）が問題となる12の希少肝胆膵疾患を対象として、診療ガイドラインの作成・普及、望ましいトランジションの在り方とその達成に向けての研究調査研究を行っている。診療ガイドラインの作成については、先天性胆道拡張症、胆道閉鎖症、先天性高インスリン血症については完成しており、胆道閉鎖症では次回の改定に向けての作業が開始されている。一方で、きわめて希少で、疾患概念の十分なコンセンサスが得られないにいたっていない疾患や、診断基準や重症度分類の見なおし作業中の疾患もあり、それぞれのレベ

ルに応じた作業が進行中である。

トランジションの問題は患者にとって重要であるが、とくに小児医療者にとって切実な問題となっている。今回主に成人疾患を扱う研究班と小児を中心とする研究班との連携を目的として、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班・「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」班の連携による作業が開始された。小児期発症の希少疾患のトランジションに関する諸問題についての討論が行われた結果、小児期発症の希少難治性疾患患者が成人の医療機関を受診した際に参考となる診療指針の必要性が確認され、その作成に向けての調査研究が開始された。

本研究班は、日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本胆道閉鎖症研究会、日本小児肝臓研究会、日本小児内分泌学会という小児医療系学会・研究会と、日本膵・胆管合流異常研究会、日本消化器病学会、日本肝臓学会という成人を含む肝胆膵疾患の主要学会・研究会の医療者が一堂に会して検討を行い、それぞれの疾患の特徴や経過に応じて、理想的なトランジションを追及することができる貴重な組織体制が構築されている。さらなる調査研究に基づき、小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の標準的な治療法を示す診療ガイドラインを提示し、その普及を図るとともに、小児期医療者と成人期医療者が密に連携して、よりスムーズなトランジションを図って診療の質の向上を達成することが期待される。

## E 結論

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の診療水準を高レベルで均てん化し、理想的なトランジション体制を図るための研究が徐々に進行している。診療ガイドラインがすでに完成し、普及と改定の作業にかかる疾患から、その前段階の調査・研究作業が行われている疾患、ガイドライン作成までかなり時間を要することが見込まれる疾患まで、

本研究班が扱う疾患の進捗度には差があるが、専門医療職のコンセンサスに基づき、かつ患者にとって有用性の高い診療ガイドラインまたはそれに準ずる指針作成に向けて、個々の疾患の状況に応じて、関連する学会・研究会間の連携を深めて作業を継続している。本研究班で構築された小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患を扱う小児および成人の学会間の連携の枠組みをさらに効率的に活用することがきわめて重要である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- (1) Nio M. Japanese Biliary Atresia Registry, *Pediatric Surgery International* 33(12): 1319-1325, Springer Berlin Heidelberg, 2017 Oct 16
- (2) Sasaki H, Tanaka H, Nio M. Current management of long-term survivors of biliary atresia: over 40 years of experience in a single center and review of the literature, *Pediatric Surgery International*, 33(12): 1327-1333, Springer Berlin Heidelberg, 2017 Sep 27
- (3) Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Nakano E, Kume K, Inui A, Shimizu T, Takeyama Y, Nio M, Shimosegawa T. Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan, *Journal of gastroenterology*, 53(1): 152-160, Springer Japan, Epub 2017 Aug 31.
- (4) Hoshino E, Hayashi K, Suzuki M, Obatake M, Urayama KY, Nakano S, Taura Y, Nio M, Takahashi O. An iPhone application using a novel stool color detection algorithm for biliary atresia

screening, *Pediatric Surgery International* 33: 1115-1121, Springer Berlin Heidelberg, Epub 2017 Aug 17.

- (5) Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, Adachi M, Soneda S, Minagawa M, Ida S, Yonekura T, Kinoshita Y, Kanamori Y, Kitagawa H, Shinkai M, Sasaki H, Nio M; (on behalf of The Japanese Society for Pediatric Endocrinology and The Japanese Society of Pediatric Surgeons). Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism, *Clin Pediatr Endocrinol* 26(3): 127-152, Jeff Corp. Co, Epub 2017 Jul 27
- (6) 仁尾正記. ガイドラインと外科 小児外科胆道閉鎖症の診療ガイドライン, *日本外科学会雑誌* 118(4): 486-488, 日本外科学会, 2017

##### 学会発表

- (1) 特別講演 胆道閉鎖症の治療の現況と今後の課題, 仁尾正記, 鹿児島小児外科研究会, 2017/4/22, 国内
- (2) Long-term Outcomes of Adult Patients with Biliary Atresia at Tohoku University Hospital, Hideyuki Sasaki, Hiromu Tanaka, Motoshi Wada, Takuro Kazama, Megumi Nakamura, Hironori Kudo, Masatoshi Hashimoto, Yuki Endo, Masaki Nio, 胆道閉鎖症仙台国際シンポジウム (7th ISSBA), 2017/05/12, 国内
- (3) Portal hypertension is not a risk factor for deterioration of liver function in long-term survivors with biliary atresia, Hideyuki Sasaki, Hiromu Tanaka, Motoshi Wada, Takuro Kazama, Megumi Nakamura, Hironori Kudo, Masatoshi Hashimoto, Yuki Endo, Masaki

Nio, 胆道閉鎖症仙台国際シンポジウム (7th  
ISSBA) 2017/05/12, 国内

- (4) Japanese Biliary Atresia Registry and  
Clinical Practice Guidelines for  
Treating Biliary Atresia in  
Japan ,Masaki Nio , Hideyuki Sasaki,  
Hiromu Tanaka, 胆道閉鎖症仙台国際シンポ  
ジウム (7th ISSBA) , 2017/05/12, 国内
- (5) 特別講演 胆道閉鎖症の治療の現況と今後  
の課題, 仁尾正記, 小児外科, 2017/5/16,  
国内
- (6) Biliary Atresia: Sendai Experience and  
Japanese Registry, Masaki Nio,  
International Fudan Symposium on Biliary  
Atresia, 2017/11/4, 国外

#### 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