

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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 慶應義塾大学小児外科 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。この観点から胆道閉鎖症診療ガイドラインの作成を進め、2016年度に最終化を果たした。今年度は学会発表や論文文化などを行うことで、ガイドラインの公開と普及についての活動を実施した。また経年的な胆道閉鎖症の症例登録事業を継続して実施した。今年度より新たに葛西手術実施前の凝固異常の状況についての情報の収集を開始し、初年度のデータ解析を実施した。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。難治性肝・胆道疾患の調査研究班との連携体制のもとで、胆道閉鎖症をはじめとした本研究班の担当疾患についての疾患横断的な成人期の療養状況について一次調査を終えて、二次調査が進行中である。

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で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. 診療ガイドラインについて

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したガイドラインを昨年度完成させた。

今年度は作成されたガイドラインの公開と普及についての活動を実施した。

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。

また登録システムを現在の質問紙を利用した形式からウェブ登録システムへの移行についての作業を進めた。

3. 成人症例の療養環境の改善に向けた研究

胆道閉鎖症の成人領域の療養環境の改善に向けて

は、成人診療科との連携が重要である。そのため 2016 年は本厚生労働科学研究事業全体として、国立保健医療科学院の御指導の下で、成人領域の肝胆道系疾患の研究班である「難治性肝・胆道疾患の調査研究班」との連携体制が確立され、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た。

(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。現在は英文論文として Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences へ投稿することを目標に論文作成作業を進めている。

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。

登録症例の 2017 年時点での生死の状況は図 1 の如くである。

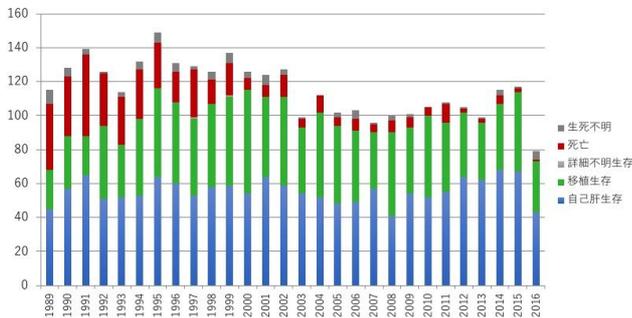


図1：登録年別転帰

また今年度から葛西手術実施前の凝固異常の状況についての情報の収集を開始した。その結果は表1と図2の通りである。

表1：術前の凝固検査

| PT-INR | |
|----------------|------|
| 最大 | 10 |
| 最小 | 0.84 |
| 平均 | 1.5 |
| 標準偏差 | 1.4 |
| 1.15 未満 | 57 |
| 1.15%以上 1.4%未満 | 10 |
| 1.4 以上 | 11 |

凝固検査 PT-INR

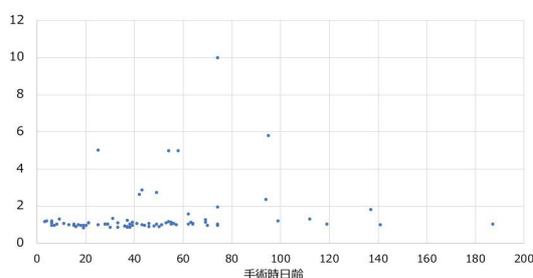


図2：術前の凝固検査と手術時日齢

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。

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。

本研究においてガイドライン作成が終了して公開できる状況になった。今後は本ガイドラインの普及を図るとともに、ガイドライン作成の効用・効果についての評価を行うことが必要である。さらに最新のエビデンスおよび本ガイドラインで包含できていない新たな問題の抽出とガイドラインの改訂を念頭においた活動も重要である。

全国登録事業は例年通り情報の収集を行い、定型の解析を行い集計結果を報告できた。今後はガイドライン作成終了と併せて、胆道閉鎖症の国際標準治療の開発を目指して、海外の登録事業との連携なども視野にいれた登録制度の改定も検討課題と考えられる。

成人症例の療養環境の改善に向けた研究としては、実態を把握することで、対応すべき問題を明らかにしていくことが重要である。

E. 結論

ガイドライン作成が終了して、普及活動と改訂を見据えた活動を実施している。また本症の更なる病態究明のための全国登録事業を継続しており、

今年度より発症時の凝固障害について初めてデータの集積と解析を実施した。

成人領域との連携をさらに強化して、良好な移行期医療の環境整備を行うために現在の研究を進める予定である。

F. 研究発表

論文発表

- (1) 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. *Pediatr Surg Int.* 33: 1327-1333, doi: 10.1007/s00383-017-4163-7. Epub 2017年9月27日
- (2) Nio M. Japanese Biliary Atresia Registry. *Pediatr Surg Int.* 2017Dec; 33(12):1319-1325. doi: 10.1007/s00383-017-4160-x. Epub 2017年10月16日.
- (3) 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.* 2017, 118(4), 486-488.
- (4) Yamada Y, Hoshino K, Mori T, Kawaida M, Abe K, Ishihama H, Shimizu T, Takahashi N, Matsubara K, Hibi T, Abe Y, Yagi H, Shimojima N, Shinoda M, Kitago M, Obara H, Fuchimoto Y, Kameyama K, Kitagawa Y, Kuroda T. Successful living donor liver retransplantation for graft failure within 7 days due to acute de novo donor-specific anti-human leukocyte antigen antibody-mediated rejection. *Hepatol Res.* 2017 Jun 19. doi: 10.1111/hepr.12924. [Epub ahead of print] PMID: 28626871
- (5) Higashi H, Obara H, Miyakoshi K, Shinoda M, Kitago M, Shimojima N, Abe Y, Hibi T, Yagi

H, Matsubara K, Yamada Y, Itano O, Hoshino K, Kuroda T, Kitagawa Y. First successful perinatal management of pregnancy after ABO-incompatible liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2017 Jan 21; 23(3): 547-550. doi: 10.3748/wjg.v23.i3.547. PMID: 28210092

- (6) Soeda E, Hoshino K, Izawa Y, Takaoka C, Isobe C, Takahashi A, Takahashi N, Yamada Y, Shimojima N, Fujino A, Shinoda M, Kitagawa Y, Tanabe M, Nakamaru S, Taki N, Sekiguchi A, Nakazawa Y, Turukawa T, Kuroda T. A Report on the Positive Response to an Outdoor Nature Challenge of a Snow Camp for Young Liver Transplant Patients. *Transplant Proc.* 2017 Jan - Feb; 49(1): 115-120. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.10.020. PMID: 28104117

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, ポスター, 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

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