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

先天性胆道拡張症

研究分担者　安藤　久實　愛知県心身障害者コロニー　非常勤研究員
（順不同）　島田　光生　徳島大学消化器・移植外科　教授
神澤　輝実　東京都立駒込病院　副院長
濵田　吉則　関西医科大学　名誉教授
田口　智章　九州大学小児外科　教授
研究協力者　石橋広樹　徳島大学病院小児外科・小児内視鏡外科　教授

研究要旨

本研究の目的は小児期発症難治性希少肝胆膵疾患において、関連する６学会・研究会を中心に研究班を結成し、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た研究を目的として、重症度分類・診断基準の改訂、最新のエビデンスへ適合したCPG への改訂と治療方針改訂、移行期医療を見据えた包括的研究を実施することを目指すものである。先天性胆道拡張症（CBD）では、ほぼ全例に膵・胆管合流異常を合併する事が知られており、日本膵・胆管合流異常研究会では、1990 年から全国症例登録を開始し、現在までに約 3,000 例の膵・胆管合流異常症例が登録されている。平成 25 年には膵・胆管合流異常診療ガイドラインを出版された。さらに「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」（平成 26～27 年）において小児のCBD の定義と診断基準を策定し、診断・治療ガイドライン(CPG)も作成し、研究報告書に記載した。

本研究では、具体的に1.先天性胆道拡張症の診療ガイドラインの普及、(診療ガイドラインの全文を英語化する、診療ガイドラインのダイジェスト版を雑誌に投稿する、診療ガイドラインをMinds ホームページでの公開を目指し審査に提出する、診療ガイドラインは、２名の外部評価を受ける）2.先天性胆道拡張症の重症度分類を策定する、3.先天性胆道拡張症の小児期発症例での成人期状況調査の３つの目標を立てた。

平成 28 年度の成果としては、先天性胆道拡張症の診療ガイドラインの普及に関して、ガイドラインの全文を英文化して、Ｊ Hepatobiliary Pancreat Sci に投稿して 2017 年 24 号に採用され、出版された。また、ダイジェスト版が日本消化器病学会雑誌の 2016 年 12 号に掲載された。また、ガイドラインの全文をMinds ホームページの審査に提出した。次に重症度分類については、CBD の指定難病登録の落選を受けて、試案を作成した。

平成 29 年度の成果としては、研究分担者で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、CBD 重症度分類として確定させた。そして、合流異常研究会の登録症例（追跡症例）で重症度２以上の実態調査も行い、これらの結果を踏まえ平成 29 年 7 月に第４次の難病指定申請を行った。今後は、合流異常研究会の登録施設で、重症度２以上の割合のアンケート調査等を予定しており、成人期の実態調査を進める予定である。

A. 研究目的

本研究の目的は小児期発症難治性希少肝胆膵疾患において、関連する６学会・研究会を中心に研究班を結成し、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た研究を目的として、重症度分類・診断基準の改訂、最新のエビデンスへ適合したCPG への改訂と治療方針改訂、移行期医療を見据えた包括的研究を実施することを目指すものである。先天性胆道拡張症（CBD）では、ほぼ全例に膵・胆管合流異常を合併する事が知られており、日本膵・胆管合流異常研究会では、1990 年から全国症例登録を開始し、現在までに約 3,000 例の膵・胆管合流異常症例が登録されている。平成 25 年には膵・胆管合流異常診療ガイドラインを出版された。さらに「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」（平成 26～27 年）において小児の CBD の定義と診断基準を策定し、診断・治療ガイドライン(CPG)も作成し、研究報告書に記載した。

B. 研究計画

本研究では、具体的に 1.先天性胆道拡張症の診療ガイドラインの普及、（診療ガイドラインの全文を英語化する、診療ガイドラインのダイジェスト版を雑誌に投稿する、診療ガイドラインを Minds ホームページでの公開を目指し審査に提出する、診療ガイドラインは、２名の外部評価を受ける）2.先天性胆道拡張症の重症度分類を策定する、3.先天性胆道拡張症の小児期発症例での成人期状況調査の３つの目標を立てた。

C. 研究結果

(1) 先天性胆道拡張症の診療ガイドラインの普及

(a)CBD ガイドラインの英文化

「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」（平成 26～27 年）において策定し、研究報告書に記載した「先天性胆道拡張症診療ガイドライン」の全文を英文化して、JHBPS に投稿して 2017 年 24 号に採用され、出版された。

(b)ダイジェスト版を雑誌に投稿

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と胆と膵（資料２）に投稿した。

(c)Minds ホームページへの掲載

Minds ホームページへの掲載を目指し、「先天性胆道拡張症診療ガイドライン」の全文を審査に提出した。

(2) 先天性胆道拡張症の重症度分類の策定

CBD では、診断基準は策定されたが、重症度分類が策定されておらず、特に厚労省の指定難病取得においては、必要な項目である。

研究分担者で検討し、胆道閉鎖症の重症度分類も参考に CBD の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、CBD 重症度分類として確定させた（資料１）。

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) 先天性胆道拡張症の小児期発症例での成人期状況調査

難病指定において、長期療養の必要性を指摘されており、小児期だけでなく成人期になっても療養が必要のことを状況調査で明らかにする目的である。

重症度２以上の CBD 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 CBD 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%)あった。

今後、これらの症例についての予後を解析する。さらに全国アンケート調査の実施を検討している。

D. 考察

本研究では、「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」(平成26～27年)において小児のCBDの定義と診断基準が策定され、診断・治療ガイドライン(CPG)も作成されたことを受け、さらに研究を発展させ、CBDガイドラインの普及と指定難病取得に向けて重症度分類の策定と小児期発症患者の成人期での予後調査を目的として研究を行った。

今回、初めてCBDの重症度分類が策定された。胆道閉鎖症と違い、CBDの場合にはほとんど症例は、肝外胆管切除の手術により、軽快し、さらなる治療は必要なくなるが、少数ながら長期にわたり合併症のために治療が必要な症例もあり、これらの症例を評価するためにも重症度分類は重要で、さらには、そのような患者がCBDの術後にどれくらい存在するかの実態調査も必要と思われた。

CBDは小児期発症で、療養期間は成人発症疾患に比べ著しく長期化する。すなわちわが国の医療体制に存在する移行期医療の問題にも直面する。長期的視野に立った診断・治療ガイドライン作成と、希少疾患の診断治療の標準化と拠点化を図ることにより、「厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会からの難病対策の改革について（提言)」にある小児から成人へと切れ目のない医療支援の提供が可能となると思われる。

E. 結論

本研究は、CBDガイドラインの普及と指定難病取得に向けて重症度分類の策定と小児期発症患者の成人期での予後調査を目的としており、平成28年度で、CBDガイドラインの普及に関してはほぼ完了した。引き続き、指定難病取得に向けた研究を継続する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表：

(1)Ishibashi H, Shimada M, Kamisawa T, Fujii H, Hamada Y, Kubota M, Urushihara N, Endo I, Nio M, Taguchi T, Ando H：
Japanese clinical practice guidelines for congenital biliary dilatation.
J Hepatobiliary Pancreat Sci 24 (1) ；1-16, 2017

(2) 石橋広樹、島田光生、矢田圭吾：
先天性胆道拡張症の診療ガイドライン（ダイジェスト版）．日本消化器病学会雑誌：113 (12), 2004-2015, 2016

(3) 石橋広樹、島田光生、森根裕二、矢田圭吾、森　大樹：先天性胆道拡張症の診療ガイドライン（簡易版）.胆と膵：38(4), 329-337, 2017

2. 学会発表：

石橋広樹、森根裕二、島田光生、安藤久實
先天性胆道拡張症の重症度分類（案）-指定難病取得に向けた取り組み-、第40回日本膵・胆管合流異常研究会（福岡)、2017年9月

H. 知的財産権の出願･登録状況

特になし