

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

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
田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授

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るがその治療成績は徐々に改善し、20年自己肝生存率が50%に迫っている。このような状況で胆道閉鎖症の診療を行うにあたって、移行期医療への対応は必須である。

約30年間にわたり胆道閉鎖症の症例登録事業を継続されてきたが、とくに今年度は胆道閉鎖症全国登録事業の追跡登録からみた胆道閉鎖症患者の身体発育状況についての解析を実施した。

本症における移行期医療の現状の調査を難治性肝・胆道疾患の調査研究班との連携体制のもとで昨年度より実施した。今年度は昨年度の一次調査を踏まえて二次調査を実施して、解析を行った。

さらに患者会である胆道閉鎖症の子どもを守る会との連携の元での調査も実施した。

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. 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。また今年度から胆道閉鎖症全国登録事業の追跡登録からみた胆道閉鎖症患者の身体発育状況についての解析を実施した。具体的には身長と体重のデータが利用可能な375例の身長と体重のZスコアを算出して臨床状況毎に解析を行った。

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(資料1)。

さらに国際共同研究を見据えた取り組みとして、胆道閉鎖症全国登録の集計データを含めた英語版ウェブサイトの作成を行った。

2. 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実施した。この調査は平成29年度に一次調査を行った結果を受けて、本年は二次調査を実施した。さらに医療者側で把握しきれない患者が抱える問題点を深く掘り下げるため、患者会である胆道閉鎖症の子どもを守る会との連携の元での調査も別途実施した。この調査は資料2の調査票を用いて実施した。

(倫理面への配慮)

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。

成人期調査について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. 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2018年度もこれまで同様に実施され、2017年の症例が47施設から87例が新たに登録され、全体では3361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55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。

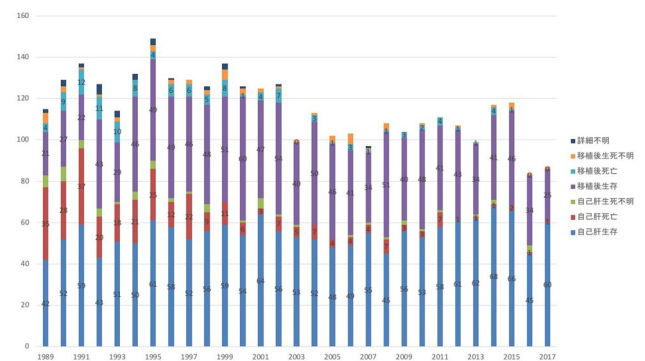


図1: 登録年別転帰

胆道閉鎖症全国登録事業の追跡登録からみた胆道閉鎖症患者の身体発育状況についての解析結果を以下に示す。

まず性別毎、移植の有無毎に追跡登録症例の身長・体重をプロットした。(図2)大まかな傾向としては、性別や肝移植の有無に関わらず、平均を中心に比較的均等に分布していた。

対象症例の身長・体重 -性別毎、移植の有無別-

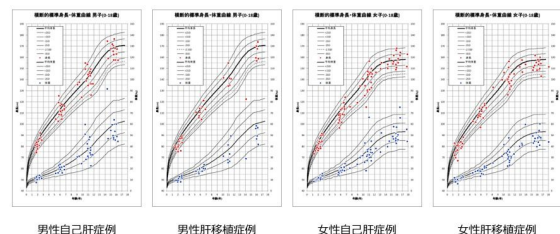


図2: 追跡登録症例の身長・体重(性別毎、移植の有無毎)

次いで黄疸なし自己肝生存症例に限定して各追跡年の間の分布の違いを検討したが、身長、体重の

いずれにおいても統計学的有意差を認めなかった。
(図3, 4)

一方で肝移植の時期と身体発育状況については今後のさらなる症例の集積と検討が必要と考えられた。

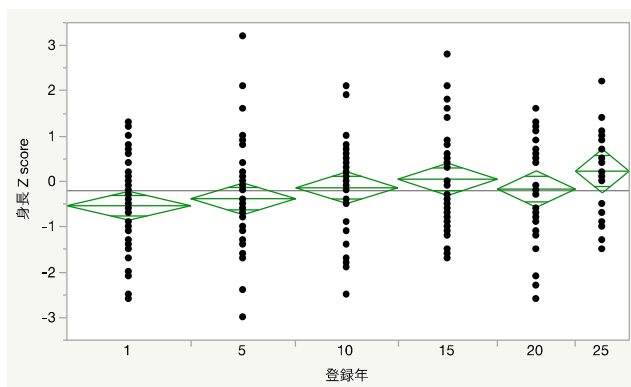


図3：黄疸なし自己肝生存群の身長

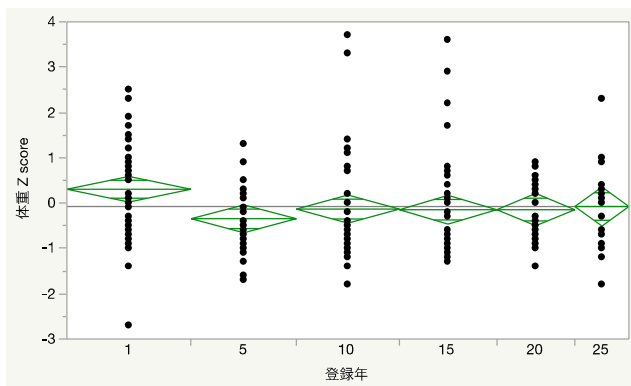


図4：黄疸なし自己肝生存群の体重

このように適切に管理された黄疸なし自己肝生存例では良好な身体発育が認められた。一方で肝移植の時期と身体発育状況については今後のさらなる症例の集積と検討が必要と考えられた。

また全国登録を現状に即した形での利便性と悉皆性の確保を図るためのウェブ登録システム構築も進めている。今後はテスト入力を経てシステム移行を図る予定である。

2. 成人症例の療養環境の改善に向けた研究

成人領域の関係団体との協力体制のもとで実施した胆道閉鎖症の二次調査結果を資料3にて示す。今回の調査は調査対象として過去6か月以内に診療した18歳以上の患者として実施した。一次調査

は147施設(うち成人施設からは48施設(33%))の回答を得ていた。最終的には二次調査の回答を得た症例は計472例(成人施設:170例、小児施設302例)だった。

今回は小児領域と成人領域の関連団体が協働して実施した本症に対する調査研究としてははじめての試みであり、胆道閉鎖症全国登録事業では把握出来ない成人患者の治療環境や生活状況の実態を知ることが出来た。

次いで患者会である胆道閉鎖症のこどもを守る会との連携の元での調査結果を資料4に示す。

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。

本研究において今年度は移行期医療の側面を重点的に研究を進めた。

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。また全国登録データのなかの追跡登録データより胆道閉鎖症患者の身体発育状況についての解析を行った。本邦においては適切に管理された黄疸なし自己肝生存例では良好な身体発育が認められた。しかし肝移植の適応の一つである成長発育障害と肝移植適応の現状については今回の検討では明らかにすることが出来ず、今後の更なる検討の必要性が明らかとなった。

さらに全国登録データをもとにした国際共同研究への移行も進めて行く必要がある。その端緒として今年度は日本語で公開されていた集計データを英文化してウェブで公開することができた。今後は欧米の団体との共同研究を進めていくことが重要である。

成人領域の療養環境の改善に向けた研究とし

ては今年度は1)成人関係団体との協力関係のもとで実施した調査研究の詳細な二次調査、2)患者会と共同で実施した調査研究を実施し得た。

それぞれ胆道閉鎖症全国登録事業では把握できない情報を包含した内容であった。今回は概略を集計したが、今後は詳細な解析を進めて行くことで、適切な移行期医療の環境を整備するための貴重な資料とすることが肝要である。

E. 結論

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、胆道閉鎖症患者の身体発育状況についてデータの集積と解析を実施した。

また適切な移行期医療の体制整備のため、医療者・研究者、医学的団体や患者組織関連との協働のもとで適切な調査研究を実施し得た。

F. 研究発表

論文発表

- (1). Murase N, Hinoki A, Shirota C, Tomita H, Shimojima N, Sasaki H, Nio M, Tahara K, Kanamori Y, Shinkai M, Yamamoto H, Sugawara Y, Hibi T, Ishimaru T, Kawashima H, Koga H, Yamataka A, Uchida H. Multicenter, retrospective, comparative study of laparoscopic and open Kasai portoenterostomy in children with biliary atresia from Japanese high-volume centers. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*26(1):43-50, Wiley Japan 2019 Jan 12
- (2). Nakamura M, Wada M, Fukuzawa T, Tanaka H, Kudo H, Ando R, Yamaki S, Watanabe T, Tada K, Nakajima Y, Nio M. Treatment of classic-type Hirschsprung's disease: rectoplasty with posterior triangular colonic flap versus transanal endorectal pull-through with rectoanal myotomy. *Pediatric surgery international* 35(2):203-207, Springer Berlin Heidelberg, 2018 Nov 2
- (3). Kazama T, Nio M, Sasaki H, Fukuzawa T, Sato T. Estimated glomerular filtration rate after nephrectomy for Wilms tumor. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society* 60(10): 962-965, Blackwell Science 2018 Oct 15.
- (4). Kanamori Y, Watanabe T, Yorifuji T, Masue M, Sasaki H, Nio M. Congenital hyperinsulinism treated by surgical resection of the hyperplastic lesion which had been preoperatively diagnosed by 18F-DOPA PET examination in Japan: a nationwide survey. *Pediatric surgery international* 34(10): 1093-1098, Springer Berlin Heidelberg 2018 Aug 3.
- (5). Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Nakamura M, Kudo H. Using ^{99m}Tc-DTPA galactosyl human serum albumin liver scintigraphy as a prognostic indicator in jaundice-free patients with biliary atresia. *Journal of pediatric surgery* 53(12): 2412-2415, W.B. Saunders 2018 Sep 7.
- (6). Muto M, Matsufuji H, Taguchi T, Tomomasa T, Nio M, Tamai H, Tamura M, Sago H, Toki A, Nosaka S, Kuroda T, Yoshida M, Nakajima A, Kobayashi H, Sou H, Masumoto K, Watanabe Y, Kanamori Y, Hamada Y, Yamataka A, Shimojima N, Kubota A, Ushijima K, Haruma K, Fukudo S, Araki Y, Kudo T, Obata S, Sumita W, Watanabe T, Fukahori S, Fujii Y, Yamada Y, Jimbo K, Kawai F, Fukuoka T, Onuma S, Morizane T, Ieiri S, Esumi G, Jimbo T, Yamasaki T. Japanese clinical practice guidelines for allied disorders of Hirschsprung's

disease, 2017. Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society 60(5): 400-410, Blackwell Science, 2018 May

- (7). 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, Cairo: Hindawi Publishing Corporation 2018 Jan

学会発表

- (1). Using 99mTc-DTPA Galactosyl Human Serum Albumin Liver Scintigraphy as a Prognostic Indicator in Jaundice-Free Patients with Biliary Atresia, 口頭, Masaki Nio, Motoshi Wada, Hideyuki Sasaki, Hiromu Tanaka, Hironori Kudo, Megumi Nakamura, PAPS2018(Sapporo, Hokkaido), 2018.5.15, 国内
- (2). Current laparoscopic approaches to treating abdominal neuroblastoma focusing on the technical aspect -Results from a nationwide survey after mass screening in Japan, 口頭, Takafumi Kawano, Ryota Sozaki, Tomoro Hishiki, Yoshiaki Kinoshita, Tatsuro Tajiri, Akihiro Yoneda, Takaharu Ou, Tatsuo Kuroda, Tsugumichi Koshinaga, Eiso Hiyama, Masaki Nio, Yukihiro Inomata, Tomoaki Taguchi Satoshi Ieiri, PAPS2018(Sapporo, Hokkaido), 2018.5.15, 国内
- (3). The relationship between microRNA expression and the clinical course in biliary atresia, ポスター, Hideyuki Sasaki, Hiromu Tanaka, Masaki Nio, Motoshi Wada, Hironori Kudo, Megumi Nakamura, PAPS2018(Sapporo, Hokkaido), 2018.5.15, 国内
- (4). 胆道閉鎖症全国登録事業の追跡登録からみた胆道閉鎖症患者の身体発育状況, 口頭, 佐々木英之 黒田達夫、窪田正幸、仁尾正記, 第45回日本胆道閉鎖症研究会(福岡県久留米市), 2018.11.3国内
- (5). 20歳以降に肝病態の進行を認めた胆道閉鎖症症例の検討, 口頭, 中島雄大, 田中拡 佐々木英之, 和田基, 福澤太一, 中村恵美, 工藤博典, 安藤亮, 山木聡史, 渡邊智彦, 多田圭祐, 齋藤尚子, 仁尾正記, 第45回日本胆道閉鎖症研究会(福岡県久留米市), 2018.11.3, 国内
- (6). 下部胆管形態は胆道閉鎖症術後の長期予後に影響するか, 口頭, 田中拡, 佐々木英之, 和田基, 風間理郎, 中村恵美, 工藤博典, 安藤亮, 山木聡史, 二科オリエ, 仁尾正記, 第55回日本小児外科学会学術集会(新潟県新潟市), 2018.6.1, 国内
- (7). Gd-EOB-DTPA造影MRIによる胆道閉鎖症術後肝病態評価の有用性の検討, 口頭, 田中拡, 佐々木英之, 北見昌広, 仁尾正記, 第45回日本胆道閉鎖症研究会(福岡県久留米市), 2018.11.3, 国内

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