

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

分担研究報告書

先天性胆道拡張症

研究分担者 島田 光生 徳島大学消化器・移植外科 教授
(順不同) 安藤 久實 愛知県医療療育総合センター発達障害研究所 総長
神澤 輝実 東京都立駒込病院消化器内科 副院長
濱田 吉則 関西医科大学小児外科 名誉教授
田口 智章 九州大学小児外科 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した。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25~27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30年度は引き続き、日本膵・胆管合流異常研究会の登録症例(追跡症例)の詳細な検討を行い、小児と成人に分けて検討し、小児CBD術後症例で、成人になっても重症度2以上の合併症を有するのは、約8%あることが判明し、平成30年10月第5次難病指定申請を行った。

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

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25~27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)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

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。結果は、総評として「作成方法についての情報がほとんど記載されていません。また、文書内に作成者の一覧がなく、資金源や COI についての記載も見当たりません。ガイドライン作成メンバーに方法に関する専門家を入れ、特に推奨決定までのプロセスの見直しとガイドラインへの記載が望まれます。次回改訂に向けてご検討ください」というコメントを頂き、全体の評価も 25%の達成度であり、掲載には至らなかった。

(2) 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であることを状況調査で明らかにする目的である。

平成 30 年度は、日本膵・胆管合流異常研究会での登録症例（追跡調査）で詳細に術後の合併症の有無を調査した。

3,419 例（1990～2015 年）の CBD および合流異常症例が登録されており、これらの症例で 2012 年と 2017 年に追跡調査を行なっている。1,459 例（42.7%）の追跡が可能であった。内訳は、根治手術後の小児 CBD が 482 例、成人 CBD が 354 例であった。

小児 CBD 482 例のうち、51 例（10.6%）に合併症を認めた。小児 CBD 482 例のうち、322 例は成人に到達し、このうち 28 例（8.7%）が成人期になっても合併症を有していた。成人 CBD 354 例のうち、43 例（12.1%）が肝外胆管切除後に合併症を認めた。さらに、重症度 2 以上の症例は、小児 7.9%、成人 8.2%であった。

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 25～27 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、さらに研究を進展させ、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、今回の調査で、小児でも成人でも CBD 根治術後にも約 10%前後の症例で合併症を有し、特に重症度 2 以上の症例が、小児・成人

とも 8%いることが判明した。

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 30 年度の成果により、小児でも成人でも CBD 根治術後にも約 10%前後の症例で合併症を有し、特に重症度 2 以上の症例が、小児・成人とも 8%いることが明らかになった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし

2. 学会発表：

石橋広樹、森根裕二、島田光生、安藤久實
【肝胆膵外科学会、特別コラボ企画】

「先天性胆道拡張症の全国集計からみた小児から成人移行への問題 -追跡調査と重症度分類での検討-」日本小児外科学会
2018 年 5 月、新潟

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし