

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合研究報告書（総括）

**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う。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
- 13) クリグラー・ナジャール症候群

研究結果

1) 胆道閉鎖症

診療ガイドラインの作成・普及を行った。
胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析を行った。
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

Alagille 症候群の移行期医療における注意点や課題が見出された。
成人期の Alagille 症候群を集計し、画像検査等の実施状況が明らかとした。
希少難治肝疾患における診療が円滑化のために乳児黄疸ネットを改訂した。

3) 遺伝性膵炎

小児期遺伝性膵炎患者における臨床像の解析を行った。
遺伝性膵炎の全国疫学調査を行った。
重症度分類の改定を行った。

4) 先天性胆道拡張症

診療ガイドラインの普及のための作業を行った。
重症度分類の策定を行った。
小児期発症の成人期症例の状況調査を行った。

5) 家族性肝内胆汁うっ滞症

一次および二次アンケート調査を行った。
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

一次および二次アンケート調査で検討を行った。
ARPKD、門脈圧亢進症、慢性肝不全状態等の合併の実態を把握した。
成人例の病状や就学・就業、出産等についての現状を確認した。

- 7) 肝内胆管減少症
肝内胆管減少症症例の年齢分布や診断方法を確認した。
予後の検討を行った。
- 8) 原因不明肝硬変症
一次アンケート調査および二次アンケート調査委を行った。
成人期の実態調査を行った。
- 9) 先天性門脈欠損症
小児例について一次アンケート調査および二次アンケート調査を行った。
成人例について一次アンケート調査および二次アンケート調査を行った。
- 10) 新生児ヘモクロマトーシス
一次アンケート調査、二次アンケート調査および三次アンケート調査を行った。
診断と予後についての解析を行った。
- 11) 先天性高インスリン血症
診療ガイドラインの策定と周知に関する作業を行った。
診断のためのカットオフ値の検討を行った。
外科治療の実態調査を行った。
内因性高インスリン血症実態調査を行った。
- 12) 嚢胞性線維症
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。
情報交換会プログラムを施行した。
新規承認薬の市販後調査を行った。
汗試験と便中膵エラスターゼ検査を行った。
重症度分類基準の改訂案を策定した。
診療の手引き [改訂2版] を作成した。
嚢胞性線維症患者の栄養ケアを発刊した。
患者の栄養状態と栄養ケアの検討を行った。
食生活状況調査を行った。
- 13) クリグラー・ナジャー爾症候群
遺伝子診断で、日本国内発症のクリグラー・ナジャー爾症候群の症入は確認されなかった。
- 14) 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、きわめて希少で病像の把握自体が課題となっている疾患まで、本研究班が扱う疾患について行うべき作業段階には差があるが、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。小児期発症の希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 | 愛知県医療療育総合センター発達障害研究所・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 | 東京都立駒込病院消化器内科副院長 |
| 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 |
| 水田耕一 | 自治医科大学医学部移植外科教授 |
| 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内分泌代謝病学部長 |
| 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 | 東北大学大学院医消化器病態学分野准教授 |
| 竹山宜典 | 近畿大学医学部外科学教室主任教授 |
| 成瀬達 | みよし市民病院消化器科病院事業管理者 |
| 石黒洋 | 名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学研究室教授 |
| 丸尾良浩 | 滋賀医科大学小児科学講座教授 |

| | |
|------|--------------------------------|
| 上本伸二 | 京都大学京都大学医学研究科肝胆膵・移植外科 / 小児外科教授 |
| 笠原群生 | 国立成育医療研究センター・臓器移植センター長 |
| 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う。これらと平行し、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 9 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) -13)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
- 13) クリグラー・ナジャール症候群

【方法】

1) 胆道閉鎖症

診療ガイドライン作成：Minds2014に基づいた診療ガイドラインを作成する。

胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析：胆道閉鎖症患者の、術前凝固異常の有無、および長期的な身体発育状況についての解析を行う。登録システムのウェブ登録システムへの移行の作業を行う。国際共同研究を見据え、胆道閉鎖症全国登録の集計データの英語版ウェブサイト作成を行なう。

成人症例の療養環境の改善に向けた研究：「難治性肝・胆道疾患の調査研究班」との連携により、成人期調査を実施する。患者が抱える問題点を掘り下げるため、患者会「胆道閉鎖症の子どもを守る会」との連携で調査を実施する。

2) アラジール症候群

Alagille 症候群の成人期診療における課題を文献的に検討・抽出する。

成人期診療における実態調査を実施する。

本症の診断支援システム整備のため、乳児黄疸ネットを改訂する。

3) 遺伝性膵炎

小児期遺伝性膵炎患者における臨床像の解析：

特発性および家族内集積性を示す小児膵炎患者 128 例について、PRSS1、SPINK1、CTRC、CPA1 遺伝子解析を行った。また、PRSS1、SPINK1、CTRC、CPA1 遺伝子に既報の病的バリエーションを認めなかった 28 例について CFTR 遺伝子全長の解析を行い、検出したバリエーション

アントのアレル頻度を算出した。

遺伝性膵炎の全国疫学調査

重症度分類の改定：現行分類の問題点を整理し、改訂案を作成する。

4) 先天性胆道拡張症

先天性胆道拡張症の診療ガイドラインの普及のための作業を行う。

先天性胆道拡張症の重症度分類を策定する。

小児期発症の先天性胆道拡張症の成人期状況を調査する。

5) 家族性肝内胆汁うっ滞症

日本肝臓学会役員・評議員、日本小児栄養消化器肝臓学会役員・運営委員、日本小児外科学会認定施設・教育関連施設、日本肝胆膵外科学会高度技能専門医修練施設、以上国内 636 施設に調査票を送付し一次調査実施した。

症例を有する施設を対象に二次調査を実施した。

「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症診療ガイドライン（案）」を作成する。

6) カロリ病

アンケート調査を実施して、小児および成人の病状の実態を把握する。

7) 肝内胆管減少症

胆管減少症症例の病状を把握し、予後を解析する。

8) 原因不明肝硬変症

日本小児科学会の研修施設と日本小児外科学会専門医が在籍する施設を対象に一次調査を行なう。

原因不明肝硬変症例の経験がある施設に二次調査を行い、また、20 歳以上まで生存した症例に関する追加調査を行なう。

9) 先天性門脈欠損症

日本小児科学会の研修施設と日本小児外科学会専門医が在籍する施設を対象に、小児例に関する一次調査を実施する。

小児例に関する二次調査を実施する。

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の協力により、成人例に関して、日本肝臓学会役員・評議員、日本小児栄養消化器肝臓学会役員・運営委員、日本小児外科学会進呈施設・教育関連施設、日本肝胆膵学会高度技能専門医修練施設を対象に一次調査を実施する。

成人例に関する二次調査を実施する。

10) 新生児ヘモクロマトーシス

全国の総合周産期母子医療センター（産婦人科、新生児科）と臓器移植センターを対象として一次調査を行なう。

二次調査および三次調査を行なう。

11) 先天性高インスリン血症

診療ガイドラインの策定：Minds のガイドライン策定手順に従いガイドラインを策定する。

診断のためのカットオフ値の検討：低血糖時のインスリン、遊離脂肪酸、ケトン体分画のデータを集積して診断のためのカットオフ値を決定する。

外科治療の実態調査：小児外科認定施設とその関連施設を対象として、まず一次調査を実施し 18FDOPA-PET 検査を施行したのちに手術治療を施行した症例の有無を調べる。二次調査を実施して外科治療の実態を検討する

内因性高インスリン性低血糖症の実態調査：患者会と共同で我が国の 300 床以上の病院の小児科、新生児科、小児内分泌科、成人内分泌代謝科の診療科を対象として、先天性高インスリン血症、内因性高インスリン性低血糖症の診療状況を成人領域まで調査する。

12) 嚢胞性線維症

登録制度を利用した症例調査と CFTR 遺伝子解析：調査票を用いて、臨床経過、検査値、治療について調査し、新規症例の、CFTR 遺伝子解析を実施する。

情報交換会：家族会と合同で情報交換会を開催する。

新規承認薬の市販後調査：パングレアチン製剤（リバクレオン®、エーザイ/EA ファーマ/マイラン EPD）、ドルナーゼアルファ（プルモザイム®、中外製薬）およびトブラマイシン吸入用製剤（トービー®、ノバルティス）の登録患者数を確認する。

汗試験と便中膵エラスターゼの施行状況：汗中のクロライドイオン（Cl⁻）濃度は、汗試験用イオン導入装置（Webster 汗誘発装置 3700）、Macroduct 汗収集システム、Sweat・Check™ 汗伝導度アナライザーを用いて、ピロカルピンイオン導入法にて測定する。便中膵エラスターゼはモノクローナル抗体を用いた迅速試験（Pancreas Elastase 1 Quick、ScheBo 社）および ELISA キット（Pancreatic Elastase 1 Stool Test ELISA、ScheBo 社）により測定する。

現行の重症度分類基準の妥当性の検討：登録制度のデータを用いて妥当性を検討する。
重症度分類基準の改訂案の作成

「嚢胞性線維症の診療の手引き [改訂 2 版]」の発刊

患者の栄養状態と栄養ケアの検討：登録制度より、患者 22 名（8 ヶ月～39 歳、男性 10 人、女性 12 人）の身長、体重、膵外分泌機能、血中アルブミン値、ヘモグロビン値、総コレステロール値、中性脂肪値のデータを集め、栄養状態および栄養管理法を検討する。

「嚢胞性線維症患者の栄養ケア」の発刊

食生活状況調査：情報交換会において、主治医、担当管理栄養士、家族から、患者の情報を得る。

13) クリグラー・ナジャール症候群

日本国内発症のクリグラー・ナジャール症候群の臨床像を検討する。

13) 肝・胆道疾患の成人領域の調査研究

胆道閉鎖症、アラジール症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、カロリ病、肝内胆管減少症、原因不明肝硬変症、先天性門脈欠損症、先天性高インスリン血症の 8 疾患について、日本肝臓学会役員・評議員、日本小児栄養消化器肝臓学会運営委員、日本小児外科学会役員・評議員、および日本肝胆膵外科学会高度技能専門医修練施設を対象として一次調査を行なう。

その後該当施設に対して二次調査を実施する。

【研究体制】

- 1) 胆道閉鎖症：仁尾、黒田、窪田、佐々木
 - A) ガイドライン作成・改訂：窪田 佐々木
 - B) 胆道閉鎖症全国登録事業関連：仁尾 佐々木
 - C) 成人期調査：黒田
- 2) アラジール症候群：須磨崎、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）
 - 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、近藤（協力者）
 - A) 診断基準・重症度分類改訂：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、水田、上本、笠原、工藤（協力者）、坂本（協力者）
 - A) 診断基準・重症度分類改訂：水田、上本、笠原、工藤（協力者）、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
 - 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) クリグラー・ナジャーラ症候群
国内発症例の調査：丸尾
- 14) 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）
- 15) 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、日本小児脾臓・門脈研究会代表世話人）
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）

C 研究結果

研究班全体の結果

平成 28 年度会議開催

- 1) 第 1 回全体会議：平成 28 年 6 月 19 日（日）11：00 - 15：00 東京八重洲ホール 901 会議室
 - 2) 第 2 回全体会議：平成 28 年 12 月 11 日（日）11：00 - 15：00 東京八重洲ホール 901 会議室
- 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。

3) 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班および「小児期発症の希少難治性肝臓疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班の代表者会合：平成28年6月2日（木） 18:00-20:00 東京八重洲ホール413会議室

本会合にて、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、成人と小児の研究班が連携して作業を行うことの重要性が確認された。

平成29年度会議開催

1) 第1回全体会議：平成29年6月25日（日）11:00 - 15:00 東京八重洲ホールB2会議室

2) 第2回全体会議：平成29年12月17日（日）11:00 - 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。

平成30年度会議開催

1) 第1回全体会議：平成30年6月24日（日）10:00 - 15:00 ステーションコンファレンス万世橋 404B+C 会議室

2) 第2回全体会議：平成30年12月23日（日）10:00 - 15:00 TC フォーラム AP 品川10階 A+B 会議室

1) 「AMED 難治性疾患実用化研究事業 胆道閉鎖症診療ガイドライン改定を目指したエビデンス創出研究」班との合同で、第1回全体会議が開催され、本研究班のミッションの確認と研究の方向性の検討がなされた。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) 「AMED 難治性疾患実用化研究事業 胆道閉鎖症診療ガイドライン改定を目指したエビデンス創出研究」班との合同で、第2回全体会議を開催し、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

診療ガイドラインの作成

2013年の作成組織を立ち上げから作業が開始され、2017年に外部評価に対する対応を加えて最終化とした。

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

の解析結果を得た。黄疸なし自己肝生存症例では、身長、体重のいずれにおいても健常児との間で統計学的有意差を認めなかった。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。

成人症例の療養環境の改善に向けた研究

「難治性肝・胆道疾患の調査研究班」との連携での二次調査で計 472 例（成人施設：170 例、小児施設 302 例）が、胆道閉鎖症のこどもを守る会との連携での調査で、計 335 例が、それぞれ集計された。

2) アラジール症候群

Alagille 症候群の移行期医療における注意点や課題が見出された。

成人期の Alagille 症候群 20 例が集計され、画像検査等の実施状況が明らかとなった。希少難治肝疾患における診療が円滑化のため、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を改訂した。

3) 遺伝性膵炎

小児期遺伝性膵炎患者における臨床像の解析

PRSS1、SPINK1、CTRC、CPA1 遺伝子の異常の頻度を確認した。PRSS1 遺伝子変異のうち p.R122H 変異はすべて単独変異で膵炎を発症していた。SPINK1、CTRC、CPA1 遺伝子では、異常の重複例を認めた。積極的な治療介入は遺伝子異常による膵炎発作の抑制に有効であった。CFTR 遺伝子解析では、R352Q および R1453W のアレル頻度が健常人と比較して有意に高頻度であった。

遺伝性膵炎の全国疫学調査

100 家系 270 例（男性 152 例、女性 118 例）の遺伝性膵炎患者が集計された。

重症度分類の改定

重症度分類を改定し、難病対策課へ個票の修正要望を行った

4) 先天性胆道拡張症

診療ガイドラインの普及

ガイドラインの英文化を行い出版した。ダイジェスト版を和文誌に投稿した。

重症度分類の策定

術後患者を対象として重症度分類を策定し、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。

小児期発症の成人期症例の状況調査

日本膵・胆管合流異常研究会登録症例 1,459 例について調査を実施して結果を得た。

5) 家族性肝内胆汁うっ滞症

一次アンケートを実施して結果を得た。

二次アンケートで症例を有すると回答したのは 20 施設で、現在通院している、もしくは以前通院していた PFIC 患者につきカルテ調査を実施し、結果を得た。

診療ガイドライン（案）を作成した。

6) カロリ病

アンケートは 10 施設から回答があり、小児 11 症例、成人 16 例が集まった。

ARPKD、門脈圧亢進症、慢性肝不全状態等の合併の実態を把握した。

成人例の病状や就学・就業、出産等についての現状を確認した。

7) 肝内胆管減少症

肝内胆管減少症症例の年齢分布や診断方法を確認した。

転帰は、新生児期発症の 2 例が死亡した以外は全例生存していた。ただし、疾患の鑑別精度の検討が必要と考えられた。

8) 原因不明肝硬変症

一次調査対象は計 782 施設で、26 例の原因不明肝硬変症例が存在した。

二次調査では、小児例 4 例、20 歳以上まで生存した 8 例の結果が得られた。

成人期の実態調査は、男性 2 例、女性 3 例が対象となり、年齢分布、就学状況、病状、移植状況、結婚や妊娠・出産等の現状が把握された。

9) 先天性門脈欠損症

小児例の一次調査では 153 例の存在が示された。

二次調査に応じた 25 施設から 60 例の情報を得た。そのうち 56 例を解析して結果を得た。

成人例の一次調査では本疾患に関して 40 施設からありと回答があった。

二次調査については、17 施設から 25 症例分の回答を得た。このうち 20 歳以上の 23 例を解析し、病状、年齢分布、結婚・出産、就学・就労等について結果を得た。

10) 新生児ヘモクロマトーシス

一次調査は 197 施設（回答率 72%）から回答が得られ、5 年間の症例は 19 例であった。

二次及び三次調査で、疫学的事項、診断状況、周生期情報、妊娠経過中の異常の有無、治療状況、予後などが明らかとなった。

診断について、診断基準を完全に満たした例は 2 例（10%）であった。

NH の予後は、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）、肝移植治療は 89%（8/9）であった

11) 先天性高インスリン血症

診療ガイドラインの策定

ガイドラインを策定し学会ホームページで公表した。また、英文版を作成し、論文として公表した。ガイドラインは 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。ガイドラインの解説論文を邦文誌に公開した。

診断のためのカットオフ値の検討

診断の困難なことが多い生後 5 か月以降における、低血糖時のインスリン、ヒドロキシ酪酸のカットオフ値を検討し、設定した。

外科治療の実態調査

14 例が集計され、性別・年齢、遺伝子検索結果、診断状況、病態、病型、局在、などが確認された。手術治療については、手術時年齢、術中診断、肉眼所見、術中迅速病理診断、術式、術中合併症、術後合併症、術後病理診断、術後経過などの情報が確認された。

内因性高インスリン血症実態調査

全 1710 診療科のうち、878 診療科より返信を得て、998 例の症例を把握し得た。

12) 嚢胞性線維症

登録制度を利用した症例調査と CFTR 遺伝子解析

45 名の患者を受け持つ主治医が登録制度に参加している。2018 年は 11 名の患者が登録された。2007 年以降、全国の医療機関から依頼されて CF の遺伝子診断を実施している。CF 確診患者 33 名（全 66 アレル）から 27 種類の病的 CFTR 遺伝子変異が検出された。日本人（あるいはアジア人）由来の 45 アレル中 42 アレルに 16 種類の病的変異が検出され、ヨーロッパ人種由来の 21 アレルには 11 種類の変異（下線）が検出された。

情報交換会

年一回の情報交換会を実施し、家族会や主治医を含む医療関係者の意見を参考にトピックスと講演者を選んだ。

新規承認薬の市販後調査

高力価パングレアチン製剤（リパクレオン®）、遺伝子組み換え型ヒトデオキシリボヌクレアーゼ：プルモザイム®、トブラマイシン吸入用製剤（トービー®）の登録患者数は、それぞれ 17、26、11 例で、これら症例について調査を行ない有害事象や副作用の発生状況を確認した。

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、2016 年~2018 年までの 3 年間に CF 疑いの患者 15 名の検査依頼を受けた、この内 11 名（73%）は CF 確診であった。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 30 回）による副作用は認めなかった。CF 登録制度に基づき、みよし市民病院は便中膵エラスターゼ測定依頼を受付けている。2017 年~2018 年度は 27 例の測定依頼を受け、11 例が PI、16 例が PS と判定された。

重症度分類基準の改訂案を策定した。

現行の重症度分類基準の妥当性を検討して、重症度分類基準の改訂案を策定した。

「嚢胞性線維症の診療の手引き [改訂 2 版]」を策定した。

「嚢胞性線維症患者の栄養ケア」を発刊患者の栄養状態と栄養ケアの検討

18 歳以上の患者 9 名の、BMI、血中アルブミン値、ヘモグロビン値、総コレステロール値、中性脂肪値等の値および関連を検討し結果を得た。

「嚢胞性線維症患者の栄養ケア」を発刊した。

食生活状況調査

食事調査結果では、身長が標準よりも低い症例 1 と症例 2 で、カルシウムの摂取不足が顕著であった。低栄養状態が見られる症例 2 については、鉄およびビタミン K の摂取不足が顕著であった。4 症例とも膵酵素剤を処方されており、比較的食事は確保できているが、今後個々の栄養素の充足率を高めるための栄養教育を行い、栄養状態を改善していく必要があるものと評価された。

13) クリグラー・ナジャール症候群

日本国内発症のクリグラー・ナジャール症候群の臨床像を検討するため、遺伝性非抱合型高ビリルビン血症の遺伝子診断を行ったところ、今回は、クリグラー・ナジャール症候群の症入は確認されなかった。

14) 肝・胆道疾患の成人領域の調査研究

640 施設に対して一次調査票を送付し、548 施設（85.6%）から回答を得た。

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。

二次調査票を 178 施設に対して送付し、うち 100 施設から回答を得た（回収率 56.1%）。

小児施設は 95 施設中 45 施設（回収率 47.4%）、成人施設は 83 施設中 55 施設（同 66.3%）であった。

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 13 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ヨ

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。また家族性肝内胆汁うっ滞症でも診療ガイドラインの作成のため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る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や、クリグラー・ナジャール症候群のように国内での発生状況の実態把握が課題となっている疾患もあり、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、日本小児脾臓・門脈研究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、きわめて希少で病像の把握自体が課題となっている疾患まで、本研究班が扱う疾患について行うべき作業段階には差があるが、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や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 研究発表

各疾患分担報告書に記載

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