

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

総合研究報告書

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
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
神澤 輝実 東京都立駒込病院 副院長

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以上の実態調査もを行い、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。

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が出版された。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 25~27 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 JHBPS に投稿、2017 年 24 号に採用され、出版された(資料 1)。

(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、3)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。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、Minds の HP への掲載には至らなかった。

(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 4)。

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

難病指定においては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。

今回の研究で、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、全体を通して CBD ガイドラインを英文で論文化し、新たに重症度分類も策定して、合流異常研究会の追跡調査の結果から、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、CBD は長期的に療養が必要である疾患であることが明らかになった。

F. 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：

(1)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

(2)石橋広樹、矢田圭吾、森 大樹、島田光
生、安藤久實：【パネルディスカッション】
小児外科領域の診療ガイドライン「先天性
胆道拡張症の診療ガイドライン」第79回日
本臨床外科学会総会 2017年11月(東京)

(3)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)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし