

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究（19FC1008）

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も決して高くは無いため、解決すべき課題は多い。希少疾患の診療の質の向上と質の高い医療の均てん化にとって診療ガイドライン（CPG）の作成・普及および改訂は重要であり、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 CPG 作成に関する研究」を継続し、発展させることを基本とする。

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ことを踏まえて、本研究班は、小児期ならびに成人領域の関連学会と幅広く連携し、小児期発症の希少難治性肝胆膵 14 疾患の診療体制構築、疫学研究、普及啓発、診断基準・CPG 等の作成・改訂、適切な移行期医療（トランジション）の推進、疾患レジストリ・データベース構築を検討し、当該疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目指すものである。

## 研究方法

### 研究計画

- 1) 小児慢性特定疾病や指定難病のデータを用いた現状調査
- 2) 2018 年度までに実施した成人症例の実態についての調査結果の解析と必要な調査研究の立案
- 3) 既存の胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、嚢胞性線維症といった疾患レジストリの継続と難病プラットフォームとの連携の可能性についての検討
- 4) 経年的レジストリがない疾患における学会を中心とした疾患レジストリの構築作業の準備
- 5) 本研究班が担当する希少難治性疾患における適切なトランジション体制の構築のための調査研究立案

### 研究対象

- 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) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
- 6) カロリ病・先天性肝線維症
- 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・ナジャー爾症候群
- 14) 小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患のトランジションに関する実態調査
- 15) 小児慢性特定疾病児童等データの現況値と全国登録推定値
- 16) 疫学解析

## 研究結果

- 1) 胆道閉鎖症症例におけるトランジションに関する研究
  - ① 前期の研究班で実施した患者会「胆道閉鎖症の子どもを守る会」との連携の元で実施した調査内容の検証作業を行った。
  - ② 胆道閉鎖症全国登録（JBAR）事業の継続とデータ解析を行った。
  - ③ レジストリのウェブ登録システムへの移行のための作業を行った。
- 2) アラジール症候群など遺伝性胆汁うっ滞症レジストリ構築のための研究
  - ① アラジール症候群の主要診療施設で倫理申請を行った。
  - ② 全国から遺伝子解析の依頼を受け、JAG1 遺伝子、NOTCH2 遺伝子の変異解析を行った。
  - ③ 全国的な悉皆性と連続性を併せ持った調査を進めるため、難病プラットフォーム（RADDAR-J）を活用した中央倫理審査とレジストリシステム構築に着手した。
- 3) 小児遺伝性膵炎患者レジストリシステムの構築と QOL 調査
  - ① 遺伝性膵炎の QOL 調査に向けての準備作業を行った
  - ② 遺伝性膵炎のレジストリ研究に向けての準備作業を行った。
- 4) 先天性胆道拡張症
  - ① 先天性胆道拡張症および膵・胆管合流異常症の CPG の改訂の作業を行った。
  - ② 重症度分類に基づく小児期発症患者の成人期の詳細な状況調査を行った。
  - ③ 海外との連携の模索と CPG の普及のための作業を行った。
- 5) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に関する研究
  - ① 日本胆道閉鎖症研究会の 68 施設の未診断例について「新生児・乳児胆汁うっ滞網羅的遺伝子解析システム」を紹介し遺伝子解析を進めたところ、PFIC1 1 例、Dubin-Johnson 症候群 1 例を新たに診断出来た。
  - ② 家族性肝内胆汁うっ滞症の臨床経過の経過は多様であった。成人症例の多くは小児期に肝移植を受けた症例であった。
  - ③ 患者レジストリの構築の準備を開始した。
- 6) カロリ病・先天性肝線維症に関する研究
  - ① 先天性肝線維症として新旧小児慢性特定疾病データベースに登録されている症例は 38 名いることが判明し、それら症例の詳細を解析した。

- ② 先天性肝線維症の全国調査について倫理委員会の承認が得られた。
  - ③ 多嚢胞腎ワーキンググループの会議にて共同研究の申し入れをおこない、常染色体劣勢多嚢胞腎のレジストリに先天性肝線維症およびカロリ病についての追加を依頼した。
- 7) 肝内胆管減少症、特に胆管消失症候群に関する研究
- ① 「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」班（森田班）との共同研究で、多形紅斑、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症の二次調査票では、トランスアミナーゼと総ビリルビン値の記載はあるが、胆管消失症候群の概念は認識できていなかった。
  - ② 森田班の二次調査では、肝障害の死亡リスク因子は、オッズ比 3.25 であった。
- 8) 小児期発症原因不明肝硬変症
- ① 小児期の肝硬変症の診断の手引き、成人の肝硬変 CPG や、小児期の代表的な肝硬変症に至る慢性肝疾患（胆道閉鎖症、ミトコンドリア病など）の各 CPG、既報の総説を参考に診断の手引きを作成し、「乳児黄疸ネット」上に公開した。
- 9) 先天性門脈欠損症に関する研究
- ① 本邦では、2018 年 8 月までに 26 症例の先天性肝外門脈大循環短絡症に対して肝移植が施行されていた。これらの症例の詳細を解析した。
- 10) 新生児ヘモクロマトーシスに関する研究
- ① 一次調査における回答は 197 施設（回答率 72%）から得られた。そのうち平成 22 年から平成 26 年の 5 年間で新生児ヘモクロマトーシスと臨床診断された症例は 19 例（男児 11、女児 7、不明 1）であった。
  - ② 日本小児栄養消化器肝臓病会で作成された新生児ヘモクロマトーシス診断基準（平成 26 年）を再検討して、その改定案を作成した。
  - ③ 改定案 1-3 を、日本小児栄養消化器肝臓学会へ提出し、改定案 1 が同学会で承認されて学会ホームページ上に掲載された。
- 11) 我が国の内因性高インスリン性低血糖症の疫学、診療実態に関する研究
- ① 内因性高インスリン血症予備調査を送付した全 1717 診療科のうち、889 診療科より返信を得た。
  - ② 312 診療科で過去 2 年間に内因性高インスリン血症により低血糖またその合併症に対する治療経験があり、これら施設に対して疾患特異的 2 次調査票を送付し、最終的に 785 例の症例を把握した。
  - ③ 先天性高インスリン血症、インスリノーマ、非インスリノーマ低血糖症候群、インスリン自己免疫症候群（平田病）のそれぞれについて詳細を解析した。
- 12) 嚢胞性線維症に関する研究
- ① 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。
  - ② 情報交換会を施行した。
  - ③ ドルナーゼアルファの使用開始年齢調査を行った。
  - ④ 汗試験と便中膵エラスターゼ検査を行った。
  - ⑤ 食生活状況調査を行った。

- 13) クリグラー・ナジャー爾症候群に関する研究
  - ① 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。
  - ② アンケート調査の準備作業を行った。
- 14) 小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患のトランジションに関する実態調査
  - ① 成人診療科の医師を対象とした診療ガイドブック作成の準備作業を行った。
  - ② 本ガイドブックの対象疾患の絞り込みを行い、22 疾患を対象とすることとなった。
- 15) 小児慢性特定疾病児童等データの現況値と全国登録推定値
  - ① 研究対象疾病について、2015 年以降のデータ登録がどの程度進捗しているかを研究対象疾病が含まれる疾患群ごとに比較した。
  - ② 2017 年度の厚生労働省衛生行政報告例による小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数を、想定される全登録件数とみなし、2020 年 2 月現在の登録進捗状況を推定したところ、胆道閉鎖症がもっとも多く、次いで胆道拡張症であった。
- 16) 疫学解析：JBAR データの logistic 回帰解析および因子分析を行った。

## 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調査研究が本研究班のめざすところであり、そのためには、疾患レジストリの構築、運用と CPG の作成・普及が鍵となる。レジストリ構築が行われて、CPG が完成している疾患では、レジストリを活用して様々な検討が行われ、また CPG の普及と改定の作業にとりかかる段階にある。またいずれもその前段階の調査・研究作業が行われている疾患も少なくなく、疾患によって行うべき作業段階には差があるのが本研究班の実情である。疾患の希少性ゆえにエビデンスも少なく、作業が難しいことも事実であるが、それだからこそ、それぞれの疾患の国内のエキスパートが集結して、現状のコンセンサスを確認することはたいへん意義深いことと思われる。この中から患者にとって有用性の高い CPG やそれに準ずるプロダクツの作成に向けて、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医療者・研究者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。

## 研究者分担者

田尻 達郎 京都府立医科大学小児外科 教授  
佐々木 英之 東北大学病院小児外科 講師  
松浦 俊治 九州大学大学院医学研究院・小児外科学分野 准教授  
今川 和生 筑波大学附属病院小児内科 病院講師  
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 総長  
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  
濱田 吉則 関西医科大学医学部 名誉教授  
神澤 輝実 東京都立駒込病院消化器内科 院長

近藤 宏樹 近畿大学奈良病院小児科 准教授  
林 久允 東京大学大学院薬学系研究科 助教  
別所 一彦 大阪大学大学院医学系研究科 講師  
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  
上本 伸二 京都大学医学研究科外科学講座 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 センター長  
水田 耕一 埼玉県立小児医療センター センター長  
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 部長  
正宗 淳 東北大学大学院医消化器病態学分野 教授  
竹山 宜典 近畿大学医学部肝胆膵外科学 主任教授  
成瀬 達 みよし市民病院 病院事業管理者  
石黒 洋 名古屋大学総合保健体育科学センター 教授  
田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授  
丸尾 良浩 滋賀医科大学小児科学講座 教授  
栗山 進一 東北大学災害科学国際研究所 教授  
盛一 享徳 国立成育医療研究センター研究所小児慢性特定疾病情報室 室長  
澤口 聡子 東京福祉大学社会福祉学部社会福祉学科 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も決して高くは無いため、解決すべき課題は多い。希少疾患の診療の質の向上と質の高い医療の均てん化にとって診療ガイドライン（CPG）の作成・普及および改訂は重要であり、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 CPG 作成に関する研究」を継続し、発展させることを基本とする。

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ことを踏まえて、本研究班は、小児期ならびに成人領域の関連学会と幅広く連携し、下記の 14 の希少難治性肝胆膵疾患の診療体制構築、疫学研究、普及啓発、診断基準・CPG 等の作成・改訂、適切な移行期医療（トランジション）の推進、疾患レジストリ・データベース構築を検討し、当該疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目指すものである。

〈研究対象疾病〉

- 1) 胆道閉鎖症：小児慢性特定疾病（以下小慢）、指定難病
- 2) アラジール症候群：小慢、指定難病
- 3) 遺伝性膵炎：小慢、指定難病
- 4) 先天性胆道拡張症：小慢
- 5) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症：小慢
- 6) カロリ病：小慢
- 7) 先天性肝線維症：小慢
- 8) 肝内胆管減少症：小慢
- 9) 原因不明肝硬変症：小慢
- 10) 先天性門脈欠損症：小慢
- 11) 新生児ヘモクロマトーシス：小慢
- 12) 先天性高インスリン血症：小慢
- 13) 嚢胞性線維症：小慢、指定難病
- 14) クリグラー・ナジャール症候群：小慢

いくつかの疾患では既に、1) 診断基準に基づく疾患発生の現状、2) 疾患発生や診療の分布・集約化の現状、3) 小児期の治療状況、4) 移行期の病態、5) トランジションの受診状況と担当診療科の現状などが明らかとなり、調査に基づいた CPG 等が作成された。この過程では合意を得た情報発信を行うため関連学会・研究班との連携が必要であった。課題としては、1) トランジションの阻害要因の解明、2) 診療集約化への情報提供と診療体制の整備、3) CPG 等の問題点把握と改定、4) 小慢・指定難病登録症例の実態把握と重症度分類の改定、5) 海外レジストリデータとの比較を含む疾患レジストリ研究遂行や希少疾患の包括的レジストリ構築等が挙げられる。トランジションや診療体制に関しては患者会と連携して作業を進める。CPG や診療実態に関して小慢や指定難病の症例登録施設を対象に調査を行う。疾患レジストリについては、既存レジストリの継続と活用、海外レジストリとの連携、レジストリ未整備希少疾患では包括的レジストリ構築等の検討に

取り組む。本研究班では、診断の手引き・重症度分類・CPG等の改定を目指す疾患から実態把握が必要な疾患までを担当可能な研究組織を構築する。またAMEDのエビデンス創出研究班と連携してその成果を反映させる。

## B 研究方法

### 研究体制

- 1) 胆道閉鎖症：仁尾、田尻、松浦、佐々木
- 2) アラジール症候群：水田、今川、須磨崎（協力者）、和田（協力者）、田川（協力者）
- 3) 遺伝性膵炎：清水、竹山、正宗、鈴木（協力者）
- 4) 先天性胆道拡張症：安藤、島田、神澤、濱田、石橋（協力者）
- 5) 家族性肝内胆汁うっ滞症：林、近藤
- 6) カロリ病：乾、別所
- 7) 先天性肝線維症：乾、別所
- 8) 肝内胆管減少症 乾
- 9) 原因不明肝硬変症 田尻、村上（協力者）
- 10) 先天性門脈欠損症 上本、水田、笠原
- 11) 新生児ヘモクロマトーシス 水田、乾
- 12) 先天性高インスリン血症 依藤、金森
- 13) 嚢胞性線維症 竹山、成瀬、石黒
- 14) クリグラール・ナジャール症候群 丸尾
- 15) 本研究班が担当する肝・胆道疾患の成人領域の調査研究  
田中、滝川（協力者）、持田（協力者）、大平（協力者）
- 16) 学会代表
  - 田尻（達）（日本小児外科学会副理事長）
  - 清水（日本小児栄養消化器肝臓学会副運営委員長理事）
  - 仁尾（日本胆道閉鎖症研究会事務局代表）
  - 島田（日本膵・胆管合流異常研究会事務局代表幹事）
  - 田尻（仁）（日本小児肝臓研究会運営委員長）
  - 依藤（日本小児内分泌学会理事）
  - 正宗（日本膵臓学会監事）
  - 田中（日本肝臓学会評議員、CPG 統括委員会オブザーバー）
  - 仁尾（日本小児脾臓・門脈研究会代表世話人）
- 17) 疫学・データベース研究  
栗山、盛一、澤口

### 本研究項目

- 1) 既存の胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、嚢胞性線維症といった疾患レジストリの継続と、それ以外の疾患における学会・研究会を中心とした疾患レジストリの構築
- 2) 小児慢性特定疾病や難病のデータ解析を含めた調査研究
- 3) 患者会と連携した調査研究
- 4) 適切なトランジションや診療体制の構築
- 5) 必要な診断の手引き・重症度分類・CPG等の作成・改訂

### 2019年分

- 1) 小児慢性特定疾病や難病のデータを用いた現状調査
- 2) 2018年度までに実施した成人症例の実態についての調査結果の解析と必要な調査研究の立案
- 3) 既存の胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、嚢胞性線維症といった疾患レジストリの継続と難病プラットフォームとの連携の可能性についての検討

- 4) 経年的レジストリがない疾患における学会を中心とした疾患レジストリの構築作業の準備
- 5) 本研究班が担当する希少難治性疾患における適切なトランジション体制構築のための調査研究立案

## 各疾患研究の方法

- 1) 胆道閉鎖症症例におけるトランジションに関する研究
  - ① 前期の研究班で実施した患者会「胆道閉鎖症の子どもを守る会」との連携の元で実施した、調査研究の自由記載欄の内容の検討を行った。
  - ② 胆道閉鎖症全国登録(JBAR)事業の継続とデータ解析を行った。
  - ③ 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行った。
- 2) アラジール症候群など遺伝性胆汁うっ滞症レジストリ構築のための研究
  - ① 主要なアラジール症候群診療施設で倫理申請を行った。
  - ② 全国から遺伝子解析の依頼を受け、JAG1 遺伝子、NOTCH2 遺伝子の変異解析を行った。
  - ③ 全国的な悉皆性と連続性を併せ持った調査を進めるため、難病プラットフォーム (RADDAR-J) を活用した中央倫理審査とレジストリシステム構築に着手した。
- 3) 小児遺伝性膵炎患者レジストリシステムの構築と QOL 調査
  - ① 全国小児医療機関 62 施設の小児膵炎患者 128 例 (中央値 7.6 歳、男:女=50:78) を対象とした。疾患の重症度と QOL の関係性についてのアンケート調査資料を作成した。アンケート内容は患者の基礎情報、治療経過、身長体重の経過、医療費・助成状況、就労・就学状況、SF-12<sup>®</sup>、BDHQ (brief-type self-administered diet history questionnaire) とした。
  - ② 遺伝性膵炎のレジストリシステムには順天堂大学臨床研究治験センターに導入された REDCap を利用する。
- 4) 先天性胆道拡張症に関する研究
  - ① 先天性胆道拡張症および膵・胆管合流異常症の CPG の改訂の作業を行った。
  - ② 重症度分類に基づく小児期発症患者の成人期の詳細な状況調査を行った。
  - ③ 海外 (アジア) との連携の模索 CPG の普及のための作業を行った。
- 5) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に関する研究
  - ① 日本胆道閉鎖症研究会施設会員を対象に「胆道閉鎖症を否定された原因不明の黄疸・胆汁うっ滞症例」について Google form にてアンケートを送付した。
  - ② 二次アンケートとして「該当症例あり」の施設に、「新生児・乳児胆汁うっ滞網羅的遺伝子解析システム」を紹介し、遺伝子診断を各主治医に進めるように促した。
- 6) カロリ病に関する研究
  - ① 先天性肝線維症の実態調査を小児慢性特定疾患として登録されている既存のデータ、および新規に実施する全国調査のデータ解析により実施する。カロリ病の全国調査で用いた調査項目を参考に調査票を作成し、倫理委員会の承認をたうえで、患者が通院していると考えられる、関連学会の評議員在籍施設を対象に全国調査を行い、そのデータを解析する。



- ② 「難治性腎障害に関する調査研究」班（森田班）多発性嚢胞腎ワーキンググループを含む繊毛疾患の既存研究と連携し、先天性肝線維症や他の繊毛病とも整合性の取れた、診療実態に基づく診断基準を策定する。
  - ③ 実態調査をもとに、医療状況およびQOLについて評価をおこない、どのような医療体制、患者支援が望ましいのかを検討する
- 7) 先天性肝線維症に関する研究
- ① 小児慢性特定疾患として登録されている既存のデータ、および、新規に実施する全国調査のデータ解析により実施する。
  - ② 小児慢性特定疾患登録データについては、成育医療研究センター小児慢性特定疾病情報センターで管理されている平成26年度以前のデータ（以下、旧小慢データ）と、平成27年度以降に厚生労働省小児慢性特定疾病児童等データベースに登録されているデータのそれぞれについて利用申請を行う。
  - ③ カロリ病の調査項目を参考に先天性肝線維症についての調査票を作成し、倫理委員会承認を得て、関連学会の評議員在籍施設を対象に全国調査を行い、そのデータを解析する。
  - ④ 実態調査をもとに、医療状況およびQOLについて評価を行い、どのような医療体制、患者支援が望ましいのかを検討する。
  - ⑤ 常染色体劣勢多嚢胞性腎症について「難治性腎障害に関する調査研究」班（成田班）多発性嚢胞腎ワーキンググループと連携し、カロリ病等とも整合性がとれた、診療実態に基づく診断基準を策定する。
- 8) 肝内胆管減少症、特に胆管消失症候群に関する研究
- ① 小児期発症の多形紅斑、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症に合併した胆管消失症候群の頻度ならびに予後を解析する。
  - ② 「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」班（森田班）との共同研究で、多形紅斑、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症の登録症例から胆管消失症候群の症例を検索した。
- 9) 小児期発症原因不明肝硬変症
- ① 小児期の肝硬変症を可能な限り診断をはっきりさせるため、小児期の肝硬変症診断の手引きを作成した。
  - ② 小児慢性特定疾病児童等データベースを用いて患者データを網羅的に収集し、「肝硬変症」で登録された症例の中で、他に分類すべき疾患の存在を特定し、また「原因不明」とされる症例の特徴を抽出する。
  - ③ 小慢データは2004～2014年度（旧小慢）と2015年度以降（新小慢）それぞれのデータベースから、背景データ、臨床所見、検査所見（血液検査、病理・画像検査）、合併症、経過等の項目を用いて、鑑別診断について検証する。
- 10) 先天性門脈欠損症に関する研究
- 全国調査の先行調査として、以前は先天性肝外門脈大循環短絡症に対する治療の第一選択であった肝移植症例の全国調査を行なった。
- 11) 新生児ヘモクロマトーシスに関する研究

- ① 成育医療研究センター周産期・母性診療センターにて実施された「新生児ヘモクロマトーシスに対する実態調査（成育医療研究センター倫理委員会受付番号 934）」を元に疫学研究を行った。
  - ② 実態調査一次調査は、全国の総合周産期母子医療センター計 275 施設に郵送にてアンケート調査を行った。
  - ③ 該当症例を有する施設を対象に二次調査、三次調査を行い、各症例についての基本情報、母体既往歴や妊娠経過、NH の診断方法、日本小児栄養消化器肝臓病学会による新生児ヘモクロマトーシス診断基準との対比、鑑別診断のための検査内容、同胞内発症の有無、胎内治療の有無、生後の治療方法、肝移植の有無、血液検査値や画像検査、治療経過や転帰などの詳細な情報を収集した。
- 12) 我が国の内因性高インスリン性低血糖症の疫学、診療実態に関する研究
- ① 内因性高インスリン性低血糖症について、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計 1717 診療科に対し、過去 2 年間の診療症例を対象として調査を行った。
  - ② 対象は、一過性・持続性先天性高インスリン血症、インスリノーマ、非インスリノーマ低血糖症候群（NIPHS）、インスリン自己免疫症候群（平田病）である。
- 13) 嚢胞性線維症に関する研究
- ① 嚢胞性線維症登録制度を利用した症例調査と CFTR 遺伝子解析を行った。
  - ② 嚢胞性線維症情報交換会を行った。
  - ③ ドルナーゼアルファの使用開始年齢調査を行った。
  - ④ 汗中の Cl<sup>-</sup>濃度は、ピロカルピンイオン導入法にて測定した。
  - ⑤ モノクローナル抗体を用いた迅速試験により便中アスタチン濃度を測定した。
  - ⑥ 3 日間の食事記録および簡易型自記式食事歴法質問票（BDHQ）による食事調査を行った。
- 14) クリグラール・ナジャーラ症候群に関する研究
- ① 遺伝性非抱合型高ビリルビン血症の遺伝子診断を行う。
  - ② アンケートによる全国調査を行い、日本における患者および診療状況を把握する。
- 15) 小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患のトランジションに関する実態調査
- 本研究班、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（滝川班）、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本肝臓学会から委員を募りワーキンググループを作成して、ガイドブックの対象疾患を決定し、ワーキンググループ内で分担して各疾患についての執筆を行う。
- 16) 小児慢性特定疾病児童等データの現況値と全国登録推定値
- ① 小慢登録データ件数の全国推定登録数を推定するために、受給者証所持者数を利用した。
  - ② 小児慢性特定疾病児童等登録データより、研究対象疾患について記述統計データを集めた。推計値については母分散が不明な場合の小標本推計として、t 分布による推計値を利用し、有意水準は 0.05 とした。
- 17) 疫学解析
- JBAR データの logistic 回帰解析および因子分析を行った。

## C 研究結果

### 研究班全体の結果

#### 令和元年度会議開催

- 1) 第1回全体会議：令和元年6月23日（日）10：00－15：00 AP品川10階A+B会議室
- 2) 第2回全体会議：令和元年12月14日（土）10：00－16：00 AP東京八重洲13階A会議室
  - 1) 「AMED 難治性疾患実用化研究事業「胆道閉鎖症 CPG 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 CPG 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

- ① 「胆道閉鎖症の子どもを守る会」821例にアンケート調査を送付して、335名より回答があった。その中で、病状の把握が可能でかつ自由記載による意見を記述している156名を対象として検討を行った。
- ② 胆道閉鎖症全国登録事業では、2019年の症例が42施設から91例が新たに登録され、全体では3483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56巻2号へ掲載された。
- ③ ウェブ登録システムへの移行についての作業を行った。

#### 2) アラジール症候群

- ① 自治医科大学で生体肝移植されたアラジール症候群12例のうち7例（58%）で腹部血管に狭窄が認められ、腎動脈狭窄を伴う症例では腎機能障害を認め、アラジール症候群における腹部血管評価が重要であることが示唆された。
- ② アラジール症候群を含め、遺伝性胆汁うっ滞疾患を次世代高速シーケンサーで解析した。合計234検体のうち12家系で新規にAlagille症候群と診断された。難病対策課からの調査指示に対し、本症における遺伝子解析研究の実施数や診断への寄与について報告した。
- ③ アラジール症候群をはじめとする遺伝性胆汁うっ滞症のレジストリシステムの立ち上げ準備を行った。

#### 3) 遺伝性膵炎

- ① 遺伝性膵炎のQOL調査に使用するアンケート及び倫理書類を作成した。本調査で使用するSF-12<sup>®</sup>の使用契約を締結した。研究開始に当たり研究計画書を順天堂大学倫理委員会に提出した。
- ② 遺伝性膵炎のレジストリシステムに使用するREDCapのライセンス契約をしている順天堂大学臨床研究治験センターとの間で、レジストリシステム使用に向けた協議を開始し、順天堂大学倫理委員会への提出書類を作成準備中である。

#### 4) 先天性胆道拡張症

- ① CPG 改定にあたり、その方針として、先天性胆道拡張症と膵・胆管合流異常症の両方を合わせた CPG を作成すること、Minds 2017 に準拠して新たに作業を行うこと、一般医家や開業医などを対象として作成することなどを決め、CPG 改定委員会を立ち上げて CQ の見直しを行った。
  - ② 日本膵・胆管合流異常研究会の調査結果から、先天性胆道拡張症症例では術後長期的には 8～12% に合併症を有することが判明したが、詳細な重症度別の合併症頻度については不明であった。
  - ③ 本研究班では、全国登録症例の追跡症例 (1,459 例) について詳細な術後経過について、各施設に問い合わせを行った。現在、データを集計中で、重症度別の合併症の頻度の調査を継続している。
  - ④ 韓国、ベトナム、台湾、イギリスとの連携を模索しており、重症度分類の国際コンセンサスや各国施設へ質問状を送り、日本の症例との違いを検討することなどを検討している
- 5) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
- ① 68 施設より回答あり。未診断例について「新生児・乳児胆汁うっ滞網羅的遺伝子解析システム」を紹介し、遺伝子解析を進めたところ、PFIC1 1 例、Dubin-Johnson 症候群 1 例を新たに診断出来た。
  - ② 家族性肝内胆汁うっ滞症の臨床経過は多様であった。また、家族性肝内胆汁うっ滞症の成人症例の多くは小児期に肝移植を受けた症例であった。
  - ③ 小児胆汁うっ滞性肝疾患の患者登録レジストリの構築の準備を開始した。
- 6) カロリ病
- ① 先天性肝線維症として新旧小児慢性特定疾病データベースに登録されている症例は 38 名いることが判明した
  - ② 先天性肝線維症の全国調査については、倫理委員会の承認が得られたため関連学会に対して、全国調査必要な評議員在籍施設の開示申請を行う。
- 7) 先天性肝線維症
- ① 旧小慢データでは、平成 17 年～平成 26 年度までに全国で合計 38 例、男：女=20：18 が 23 施設において登録を受けていた。発症時年齢は 0 歳 (中央値)、肝腫大あり 27 例。肝生検は 23 例で実施され、全例所見を認めていた。就学状況については、通常学級 21 例、障害児学級 2 例、就学前および未記入 13 例であった。
  - ② 全国調査については施設内倫理委員会の承認が得られたため、上記関連学会に対して、全国調査必要な評議員在籍施設の開示申請をおこなう。
  - ③ 多嚢胞腎 WG の会議にて共同研究の申し入れをおこない、常染色体劣勢多嚢胞腎のレジストリに先天性肝線維症およびカロリ病についての追加を依頼した。
- 8) 肝内胆管減少症
- ① 森田班との共同研究で、多形紅斑、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症の二次調査票では、トランスアミナーゼと総ビリルビン値の記載はあるが、胆管消失症候群の概念は認識できていなかった。
  - ② 森田班の二次調査では、肝障害の死亡リスク因子は、オッズ比 3.25 であった。

## 9) 原因不明肝硬変症

- ① 成人の肝硬変 CPG や、小児期の代表的な肝硬変症に至る慢性肝疾患の各 CPG、既報の総説を参考に診断の手引きを作成し、「乳児黄疸ネット」上に公開した。
- ② 小児慢性特定疾病（小慢）データを用いた「肝硬変症」の現状調査倫理審査承認後、小慢データの取得申請中である。

## 10) 先天性門脈欠損症

- ① 2018 年 8 月までに 26 症例の先天性肝外門脈大循環短絡症に対して肝移植が施行されていた。移植時年齢の中央値は 5.2 歳。適応としては高アンモニア血症が最も多く 16 症例であった。25 例が生存、死亡した 1 例の死亡原因は嘔吐による窒息であった。
- ② 術前 10 例に認めた肺血管合併症は、評価を行なった 7 例すべてで改善していた（3 例は未評価）。

## 11) 新生児ヘモクロマトーシス

- ① 一次調査における回答は 197 施設（回答率 72%）から得られ、新生児ヘモクロマトーシスと臨床診断された症例は 19 例であった。
- ② 19 例のうち、日本小児栄養消化器肝臓病学会で作成された新生児ヘモクロマトーシス診断基準を完全に満たした例は 2 例（11%）に過ぎなかった。
- ③ この結果から、本研究班において新生児ヘモクロマトーシス診断基準の改定案を作成して、日本小児栄養消化器肝臓学会へ提出した。
- ④ 改定案 1（新生児期の原因不明の肝不全・DIC などの臨床症状に加え、①フェリチン高値、②MRI での肝外臓器の鉄沈着の証明、③病理での肝外臓器の鉄沈着の証明、④同胞発症、の 4 項目のうち 2 項目を満たす）が同学会で承認され、学会ホームページ上に掲載された。

## 12) 先天性高インスリン血症

- ① 全 1717 診療科のうち、889 診療科より返信を得た（返信率=51.8%）。
- ② 312 診療科で過去 2 年間に内因性高インスリン血症に対する治療経験があり、これら施設に対して疾患特異的 2 次調査票を送付し、最終的に 785 例の症例を把握した。
- ③ 先天性高インスリン血症
  - (ア) 一過性、持続性とも新生児例がほとんどであったが、持続性症例では年長になっての診断例も見られた。
  - (イ) 一過性では有意に男児の比率が高く、持続性では発症頻度に性差が見られなかった。
  - (ウ) 治療は一過性では食事療法とジアゾキシドが大部分で、一部の症例にステロイド、グルカゴンが使用されていたが、持続性ではこれらに加えて、ソマトスタチンアナログ、膵切除が行われていた。
  - (エ) 神経学的後遺症はまれではなく、一過性症例より持続性症例でより頻度が高かった。
  - (オ) 過去 10 年間に治療動向の大きな変化がみられ、以前行われていた膵垂全摘が減少し、それに伴って術後糖尿病の発症も激減した。
  - (カ) 管理の改善とともに神経学的予後にも改善傾向がみられる。

④ インスリノーマ

- (ア) 外科治療のほか、食事療法、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害剤のほか、ソマトスタチンアナログや mTOR 阻害剤のオフレベル使用の例も少なくなかった。
- (イ) 術後合併症も多く見られた。術後糖尿病は全摘例のみならず膵体尾部切除や膵頭部切除でもみられ、核出術でも 3.8%に発症していた。長期にわたる低血糖の残存や神経学的後遺症もまれではなかった。

⑤ 非インスリノーマ低血糖症候群

- (ア) 小児から成人まで幅広い年齢で発症していた。
- (イ) 食後反応性低血糖と成人膵島細胞症は女性に頻度が高く、上部消化管術後低血糖は男性に多い傾向があった。
- (ウ) 食事療法と  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害剤の使用が多かったが、30-40%では低血糖のコントロールが不良であった。

⑥ インスリン自己免疫症候群、平田病

- (ア) 22 例が同定された。発症年齢は中央値 63 歳で性差は見られなかった。
- (イ) 従来、我が国の症例は薬剤性が多く、一過性に推移すると考えられていたが、本調査では発症後 2.1-21.9 年を経ても低血糖に悩まされていた。
- (ウ) 糖尿病の合併が 50%にみられ、本疾患の疾病構造が変わりつつある可能性が示唆された。

13) 嚢胞性線維症

- ① 4 名の嚢胞性線維症患者の CFTR 遺伝子解析を実施した。
- ② 情報交換会プログラムの参加者は、54 名（患者さんとご家族 16 名）であった
- ③ 30 例についてドルナーゼアルファの開始年齢調査を行い、5 歳が最も多く、5 歳未満に開始した症例と成人後に本剤を開始した症例がそれぞれ 7 例であった。
- ④ 汗試験については、患者 12 名の検査依頼を受け、6 名が嚢胞性線維症確定であった。便中膵エラスターゼ測定は 16 名に行われ、3 例に膵外分泌不全を認めた。
- ⑤ 食生活状況調査は、13 歳女性の嚢胞性線維症患者の BDHQ の結果を得た。

14) クリグラー・ナジャール症候群

- ① 今回の研究期間で診断を行なった症例結成ビリルビン値からはいずれもジルベール症候群であり、クリグラー・ナジャール症候群は含まれなかった。
- ② アンケート調査については準備中である。

15) 小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患のトランジションに関する実態調査

令和元年度には本ガイドブックの対象疾患の絞り込みを行った。対象疾患は以下の通りである。

① 小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患

胆道閉鎖症

門脈血行異常症（先天性門脈欠損症・低形成（先天性門脈体循環短絡症）

症候性肝内胆管減少症（アラジール症候群など）

非症候性肝内胆管減少症

先天性肝線維症  
カロリ病  
家族性進行性肝内胆汁うっ滞症  
良性反復性肝内胆汁うっ滞症  
先天性胆道拡張症  
体質性黄疸  
Wilson 病  
シトリン欠損症  
肝型糖原病  
尿素サイクル異常症  
ライソゾーム病  
Fontan 循環における肝合併症  
自己免疫性肝炎  
原発性硬化性胆管炎

② 成人期にみられる原因不明の脂肪肝・肝硬変の原因として鑑別すべき小児期発症希少肝・胆道疾患

16) 小児慢性特定疾病児童等データの現況値と全国登録推定値

- ① 研究対象疾病について、2015 年以降のデータ登録がどの程度進捗しているかを研究対象疾病が含まれる疾患群ごとに比較した。
- ② 小慢登録全体の登録件数が不明であることから、2017 年度の厚生労働省衛生行政報告例による小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数を、想定される全登録件数とみなし、2020 年 2 月現在の登録進捗状況を推定したところ、おおよそ 6~7 割程度の登録状況であると推定された。
- ③ 研究対象疾患別には、胆道閉鎖症がもっとも多く、次いで胆道拡張症であった。
- ④ 研究対象疾病には極めて稀少な疾病も含まれるが、小慢登録データが存在する可能性があった。

17) 胆道閉鎖症全国登録データの logistic 回帰解析および因子分析

- ① 胆道閉鎖症全国登録データを用いて、numerical effect driven を行った。
- ② 因子分析より、胆道閉鎖症における胆管炎の発生が、患者病態における位置づけをめぐらる変動に影響を与えていることが示唆された。
- ③ 更に、手術の有効性等に関して、open data による検定では精度が甘く、分析施行過程において、より精度の高い生存分析等の試行が必要であることが示唆された。

## D 考察

本研究班では、小児期から成人期への医療移行（トランジション）が問題となる 14 の希少肝胆膵疾患を研究対象としている。いずれも希少疾患であり、国内における発生状況や正確な病状の把握のために疾患登録システム（レジストリ）の存在はきわめて重要である。

対象疾患のレジストリの構築および運用状況は以下のとおりである。

胆道閉鎖症は、1989年に疾患レジストリの運用が開始されており、2017年症例の集計結果を日本小児外科学会雑誌に報告した。現在、より正確な病型分類登録を支援するウェブ登録システム構築の準備段階にある。アラジール症候群では、「小児胆汁うっ滞性肝疾患における包括的患者レジストリシステムの構築と運用」を策定し、日本小児肝臓研究会を通じたレジストリ登録施設のエントリーを決定し、中央倫理委員会での手続きを行うことが予定されている。遺伝性膵炎は新たな診断基準の策定について検討をすすめているほか、オンラインを用いた遺伝性膵炎患者のレジストリシステムの構築にも着手した。先天性胆道拡張症は研究会ベースの疾患レジストリが進行中である。進行性家族性肝内胆汁うっ滞症は、難病プラットフォームおよびREDCapを用いた疾患レジストリの構築を目標としており、日本小児肝臓研究会を基盤組織として合意形成が行われた。カロリ病および先天性肝線維症は同じ症候群のバリエーションである可能性があり、診断基準について検討を行っているところであるが、同時に他の研究班と連携したレジストリ構築の検討にはいった。肝内胆管減少症は、疾病概念の見直しを計画している。原因不明肝硬変症では、「小児期の肝硬変症診断の手引き」が作成され、これが公開された。先天性門脈欠損症は、日本小児脾臓・門脈研究科を母体として疾患レジストリ構築に向けての準備作業が行われている。新生児ヘモクロマトーシスは、本研究班で策定された診断基準改定案が日本小児栄養消化器肝臓学会へ提出され、これが承認された。先天性高インスリン血症は、内因性高インスリン性低血糖症について全国調査を実施して、結果を論文に公表した。嚢胞性線維症は、レジストリに50名の患者が登録され、登録患者の経年調査が行われており、報告時点で29症例の個人調査票が回収されている。クリグラー・ナジャール症候群は、正確な症例数把握ための全国アンケート調査にむけて準備をすすめている。

このようにレジストリ構築という側面でも、既に安定して運用されている疾患もある一方で、疾患登録の前提となる診断基準が明確になっていない疾患、さらにきわめてまれで国内にどの程度存在するかが十分把握されていない疾患までさまざまである。

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の望ましいトランジションの在り方に関する検討とその達成に向けての研究調査が本研究班の作業のひとつの柱であるが、レジストリ構築とともに診療の質の向上と均てん化のための大きな武器となるのがCPGであり、その作成および改定も研究班の重要な作業である。CPG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既に完成しており、先天性胆道拡張症と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。一方で、診断基準や重症度分類の見なおし作業中の疾患や、国内での発生状況の実態把握が課題となっている疾患があることは前述のとおりで、CPG作成・改定に関わる作業についてもやはりそれぞれの疾患の進捗状況に応じた作業が進められている。

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迫及することができる貴重な組織体制が構築されている。

さらに、診断基準が定まっていない疾患や見直しが行われている疾患について疾患概念を明確にすることやトランジションの問題への対応も含めて本研究班の作業をさらに円滑かつ有意義な



ものにする目的で、主に成人疾患を扱う研究班、すなわち「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（滝川班）、「難治性腎障害に関する調査研究」班（成田班）、および「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」班（森田班）との連携が図られている。

以上、本研究班は、学会及び研究班間の連携をベースとした調査研究に基づいて、小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患に対し、より高品質な診療とよりスムーズなトランジションシステムの提供を目指して検討を続けている。

## 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調査研究が本研究班のめざすところであり、そのためには、疾患レジストリの構築、運用とCPGの作成・普及が鍵となる。レジストリ構築が行われて、CPGが完成している疾患では、レジストリを活用して様々な検討が行われ、またCPGの普及と改定の作業にとりかかる段階にある。またいずれもその前段階の調査・研究作業が行われている疾患も少なくなく、疾患によって行うべき作業段階には差があるのが本研究班の実情である。疾患の希少性ゆえにエビデンスも少なく、作業が難しいことも事実であるが、それでもそれぞれの疾患の国内のエキスパートが集結して、現状のコンセンサスを確認することはたいへん意義深いことと思われる。この中から患者にとって有用性の高いCPGやそれに準ずるプロダクツの作成に向けて、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医療者・研究者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

- (1). Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Hashimoto M, Nakajima Y. Correctable biliary atresia and cholangiocarcinoma: a case report of a 63-year-old patient. *Surgical case reports* 5(1) 185, Heidelberg: Springer-Verlag, GmbH, 2019年11月29日
- (2). Uto Keiichi, Inomata Yukihiro, Sakamoto Seisuke, Hibi Taizo, Sasaki Hideyuki, Nio Masaki. A multicenter study of primary liver transplantation for biliary atresia in Japan. *PEDIATRIC SURGERY INTERNATIONAL* 35(11) 1223 - 1229, Berlin: Springer International, 2019年11月
- (3). Tanaka Hiromu, Sasaki Hideyuki, Hashimoto Masatoshi, Nio Masaki. Re-do Kasai procedure in a preterm infant. *JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY CASE REPORTS* 46 1-3, Amsterdam: Elsevier Inc. 2019年7月
- (4). Obata Satoshi, Ieiri Satoshi, Akiyama Takashi, Urushihara Naoto, Kawahara Hisayoshi, Kubota Masayuki, Kono Miyuki, Nirasawa Yuji, Honda Shohei, Nio Masaki, Taguchi Tomoaki. Nationwide survey of outcome in patients with extensive aganglionosis in Japan. *PEDIATRIC SURGERY INTERNATIONAL* 35(5) 547 - 550, Berlin: Springer International, 2019年5月

- (5). 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, Tokyo : Wiley Japan, 2019年1月
- (6). 田中拡、仁尾正記. 【境界領域の診療】外科的疾患胆道閉鎖症, 小児内科 51(10), 1512-1515, 東京医学社, 2019年10月
- (7). 田中拡、佐々木英之、仁尾正記. 【外来必携フォローのポイント-いつまで何をみるか】胆道閉鎖症, 小児外科 51(7), 704-708, 東京医学社, 2019年7月
- (8). 佐々木英之、仁尾正記. 【指定難病ペディア 2019】個別の指定難病 消化器系 胆道閉鎖症 [指定難病 296], 日本医師会雑誌 148(1), 233-234, 2019年4月1日
- (9). 仁尾正記、佐々木英之、日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録事務局. 胆道閉鎖症全国登録 2017年集計結果, 日本小児外科学会雑誌 55(2), 2019年4月20日

#### 学会発表

- (1). Biliary Atresia, oral, Hideyuki Sasaki, the Asian Pacific Association for the Study of the Liver Single Topic Conference (Tokyo, Japan) 2019. 4. 19
- (2). Masahiro Kitami, Hiromu Tanaka, Hideki Ota, Mioko Saito, Masaki Nio, Kei Takase, Hepatic function assessment using T1 value change on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in patients with biliary atresia - preliminary results, ESPR2019(55th Annual Meeting & 41st Post Graduate Course of The European Society of Paediatric Radiology), Scandic Marina Congress Center, 2019年5月16日
- (3). 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、多田圭佑、仁尾正記. 20歳以降に死亡または肝移植を要した胆道閉鎖症症例の検討, 第56回日本小児外科学会学術集会, 久留米シティプラザ, 2019年5月24日
- (4). 仁尾正記、佐々木英之、田中拡、橋本昌俊、中島雄大. Icyst 型胆道閉鎖症術後長期経過後に胆管がんを発症した63歳女性例, 第56回日本小児外科学会学術集会 久留米シティプラザ, 2019年5月25日
- (5). 胆道閉鎖症全国登録事業からみた本邦における胆道閉鎖症の移行期医療の現状と問題点, 口頭, 佐々木英之、日本胆道閉鎖症研究会事務局 第55回日本肝臓学会(東京都新宿区), 2019. 5. 30 国内
- (6). 仁尾正記. How to extend native liver survival in Biliary Atresia, ISPSR2019 (32nd

International Symposium on Pediatric Surgical Research) , ヒルトン福岡シーホーク,  
2019年9月6日

- (7). 仁尾正記. 新生児マスキリーニングにおける胆道閉鎖症：胆道閉鎖層の現状, 第46回日本マスキリーニング学会, 沖縄県市町村自治会館, 2019年11月23日
- (8). 胆道閉鎖症術後黄疸消失例における胃食道静脈瘤予測因子の検討, 口頭, 佐々木英之、田中 拓、和田 基、福澤太一、工藤博典、中村恵美、安藤 亮、山木聡史、大久保龍二、仁尾正記, 第46回日本胆道閉鎖症研究会(広島県広島市), 2019. 11. 30 国内
- (9). 当科の術式の変遷と治療成績から検討する適切な葛西手術について, 口頭, 佐々木英之、仁尾正記, 第32回日本内視鏡外科学会(神奈川県横浜市), 2019. 12. 7 国内