厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

胆道閉鎖症症例における移行期医療に関する研究

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
田尻　達郎　京都府立医科大学小児外科　教授
松浦　俊治　九州大学小児外科　准教授
栗山　進一　東北大学災害科学国際研究所　教授
佐々木英之　東北大学病院小児外科　講師

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。

本症における移行期医療の現状調査を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平成30年度に実施した調査について、テキストマイニングによる自由記載欄の検討を行うことで、詳細な実態把握を試みた。今回の調査では、医療費負担、助成認定、および健康や経済面での患者の不安・不満や要望が表出した。また多くの制度が利用できる環境でありながら、情報不足のためにそれらを有効に活用できていない可能性も示唆された。患者の視点を考慮した制度改善と情報提供に向けての取り組みの必要性が明らかとなった。

胆道閉鎖症全国登録事業では2019年度もこれまで同様に実施され、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。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。

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、自己肝をもって成人期を迎えている患者数は増加している。その中で葛西手術後の成人期を迎える患者および家族にとって、肝移植には至らないまでも持続する肝障害や様々な続発症を抱えて、高額な医療費を必要とする症例が存在する。

今回は、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、調査研究のなかで、テキストマイニングによる自由記載欄の検討を行うことで、詳細な実態把握を試みた。

B. 研究方法

１．今回は、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、調査研究のなかで、テキストマイニングによる自由記載欄の検討を行うことで、詳細な実態把握を試みた。

2. 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

長期予後把握の為の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。

（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。

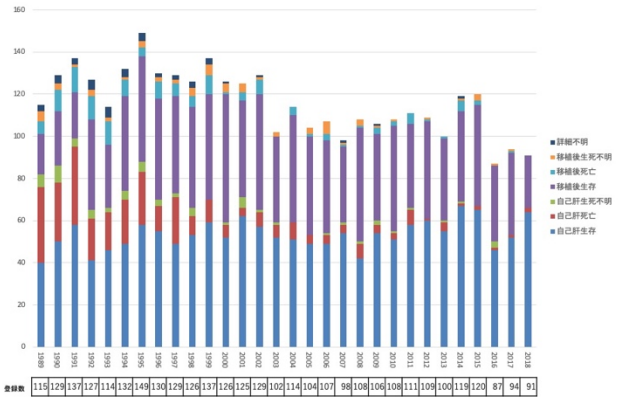
C. 研究結果

１． 患者会「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。
158 例の内訳は男：67 名、女：90 名、年齢は 0 歳から 45 歳（中央値 22 歳）で 20 歳以上が 82 名、自己肝：93 名、肝移植後：64 名だった。公的助成制度の適正さについての意見（以下、適正さ）が 53 名、問題点や要望（以下、要望）についての意見が 127 名から回答があった。単語頻度解析では、適正さでは、「受けない、9 件」、「人、8 件」、「医療費、8 件」、「負担、8 件」、「指定難病、7 件」、「小児慢性特定疾病（以下小慢）、7 件」、要望では「良い、25 件」、「医療費、24 件」、「不安、21 件」、「小慢、20 件」、「子供、18 件」、「成人、17 件」、「負担、17 件」であった。係り受け頻度解析では、適正さでは、「公的助成制度-受ける」、「医療費-負担」、「お金-かかる」、「体調-悪い」、「不安-思う」、「負担-大きい」などが抽出された。要望でも「公的助成制度-受ける」、「医療費-負担」、「お金-かかる」、「患者-負担」などが抽出された。最後にクラスター分析よる意見の分類を行ったところ、適正さでは大変さの訴え（14 件）、病態の不安定さへの配慮（14 件）、移行期に関する不安（9 件）、認定のしくみ（9 件）、重症度について（7 件）に分類された。要望では情報不足（31 件）、社会生活（28 件）、移行期に関する不安（26 件）、申請に関して（18 件）、将来への不安（18 件）に分類された。

２．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 2019 年度もこれまで同様に実施され、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。
登録症例の 2019 年時点での生死の状況は図 1 の如くである。

図1：登録年別台帳登録状況



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。本研究において移行期医療の側面についても重点的に研究を進めた。
移行期に関する研究としては患者会と共同で実施した調査研究の解析として、自由記載欄に記

述されている内容について、テキストマイニングの手法による詳細な検討を実施した。今回の調査では、医療費負担、助成認定、および健康や経済面での患者の不安・不満や要望が表出した。また多くの制度が利用できる環境でありながら、情報不足のためにそれらを有効に活用できていない可能性も示唆された。患者の視点を考慮した制度改善と情報提供に向けての取り組みが必要である。
今後はさらに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。
　全国登録事業は例年通り情報の収集を行い、定型の解析を行った。
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。
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。

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。

G. 研究発表

論文発表

(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. 新生児マススクリーニングにおける胆道閉鎖症:胆道閉鎖層の現状, 第46回日本マススクリーニング学会, 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 拡、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

H. 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