

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

## 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 院長  
濱田 吉則 関西医科大学小児外科 名誉教授

### 研究要旨

本研究班全体では、関連学会と連携し、診療体制構築、疫学研究、普及啓発、診断基準・診療ガイドライン等の作成・改訂、移行期医療推進、データベース構築や関連研究との連携を通じ、下記希少難治性肝胆膵 14 疾患の医療水準と患者 QOL 向上を目指すことを目的とする。

先天性胆道拡張症（CBD）では、ほぼ全例に膵・胆管合流異常（PBM）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 3,500 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 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。

さらに「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」（平成 28～30 年）では、CBD 診療ガイドラインの論文化（英文）を行い、新たに重症度分類を策定し、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、成人になっても合併症を有するのは、約 8% であることが判明した。

本研究では、具体的に 1. CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂、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、3. 海外（アジア）との連携の模索の 3 つの目標を立てた。

令和元年度の成果としては、1. CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂に向けて、日本膵・胆管合流異常研究会と協力し、ガイドライン改定委員会を立ち上げて、2 回の会議を行った。CQ を見直し、新しい CQ の確定作業を行った。2. 日本膵・胆管合流異常研究会の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（合併症の原因、具体的な病態、入院の頻度、治療費など）について、各施設に問い合わせを行い、重症度別の合併症の頻度の調査を継続している。3. CBD はアジア人に多いこともあり、韓国、ベトナム、台湾、イギリスの Dr との連携を模索しており、我々が策定した重症度分類のインターナショナル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。

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

本研究班全体では、関連学会と連携し、診療体制構築、疫学研究、普及啓発、診断基準・診療ガイドライン等の作成・改訂、移行期医療推進、データベース構築や関連研究との連携を通じ、下記希少難治性肝胆膵 14 疾患の医療水準と患者 QOL 向上を目指すことを目的としている。

先天性胆道拡張症（CBD）では、ほぼ全例に膵・胆管合流異常（PBM）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 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。

さらに「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」（平成 28～30 年）では、CBD 診療ガイドラインの論文化（英文）を行い、新たに重症度分類を策定し、

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、成人になっても合併症を有するのは、約 8%あることが判明した。

## B. 研究計画

本研究では、具体的に 1. CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂、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、3. 海外（アジア）との連携の模索の 3 つの目標を立てた。

## C. 研究結果

### 1. CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂

2012 年に日本膵・胆管合流異常研究会、胆道学会編による「膵・胆管合流異常：診療ガイドライン」が出版された。これは、現在の専門家のコンセンサスに基づく診療ガイドラインとして作成されており、エビデンスレベル、推奨度の記載もなかった。

さらに、このガイドラインを元に改変して、エビデンスレベル、推奨度を付けた「CBD 診療ガイドライン」を仁尾班（2014-15 年）で作成し、英文で論文化して発表した。

今回、5 年以上が経過しており、ガイドライン改定にあたり、その方針として、CBD と PBM の両方を合わせた診療ガイドラインを作成すること、Minds 2017 に準拠して作成スコープを作成し、CQ も見直し、システムアタックレビューも新たに行うこと、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た。

具体的には、日本膵・胆管合流異常研究会と協力して、ガイドライン改定委員会を立ち上げて、今年度に 2 回の会議を行った。診断、治療、合併症の項目で、CQ の見直し作業を行い、改定を行った。今後は、システムアタックレビューの作業に入る予定である。

### 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

#### (1) CBD 重症度分類

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。

#### (2) 全国登録症例の追跡調査

日本膵・胆管合流異常研究会では、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。

この結果から、CBD 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) よって、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（合併症の原因、具体的な病態、入院の頻度、治療費など）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。

#### 3. 海外（アジア）との連携の模索

CBD はアジア人に多いこともあり、韓国、ベトナム、台湾、イギリスの Dr との連携を模索しており、我々が策定した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。

## D. 考察

本研究班では、「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 26～27 年）および「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」（平成 28～30 年）から継続研究を行っているが、現在までに、CBD の定義と診断基準の策定、CBD の診断・治療ガイドライン(CPG)の作成、CBD の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（約 8% に合併症あり）などの研究成果を挙げてきた。

本研究では、これらの成果をさらに継続・発展させるために、具体的に 1. CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂、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、3. 海外（アジア）との連携の模索の 3 つの目標を立てて、今年度は研究を行ってきた。特に、ガイドラインの改定と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は、重要であると考えており継続する予定である。

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、1. CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂、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、3. 海外（アジア）との連携の模索の 3 つの目標を立てており、今後も研究を継続する予定である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表：

(1) 石橋広樹, 森大樹, 横田典子, 島田光生: 先天性胆道拡張症と膵・胆管合流異常(特集:境界領域の診療). 小児内科 51 (10): 1516-1520, 2019

(2) 石橋広樹: 今日の診断指針 2019(先天性胆道拡張症、膵・胆管合流異常). 医学書院 pp808-810, 2019

(3) 石橋広樹, 島田光生, 森根裕二: 特集:膵・胆管合流異常と先天性胆道拡張症(疫学). 臨床消化器内科 35 (4), 355-362, 2020

(4) 神澤輝美, 吉本憲介: 【胆道疾患の診断-速やかな治療のために】膵・胆管合流異常と先天性胆道拡張症の診断のポイント. 消化器の臨床 20 (1): 62-67, 2019

(5) Kamisawa T, Honda G: Pancreaticobiliary Maljunction: Markedly High Risk for Biliary Cancer. Digestion. 99 (2): 123-125, 2019

(6) Yoshimoto K, Kamisawa T, Kikuyama M, Kuruma S, Chiba K, Igarashi Y: Classification of pancreaticobiliary maljunction and its clinical features in adults. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 26 (12): 541-547, 2019

(7) 安藤久實, 堀口明彦. 膵・胆管合流異常および先天性胆道拡張症診療ガイドラインの残された問題と課題(総説). 胆道 33 (4): 713-717, 2019

### 2. 学会発表：なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし