

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

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年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 仁尾 正記

平成29（2017）年5月

目 次

I . 総括研究報告	
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	4
仁尾正記	
II . 分担研究報告	
1. 胆道閉鎖症診療ガイドライン作成および成人期調査に関する研究	21
仁尾正記、黒田達夫、窪田正幸、佐々木英之 (資料1)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班に対する本研究班説明資料 (資料2)胆道閉鎖症診療ガイドライン	
2. アラジール症候群など乳児胆汁うっ滞疾患の診療水準の向上 および研究促進のためのプラットフォームの構築	308
須磨崎亮、田川学、今川和生、和田宏来	
3. 遺伝性膵炎の全国疫学調査と小児期患者の膵炎関連遺伝子変異の解析	312
清水俊明、竹山宜典、正宗淳、鈴木光幸、箕輪圭	
4. 先天性胆道拡張症	317
安藤久實、田口智章、島田光生、神澤輝実、濱田吉則、石橋広樹 (資料)先天性胆道拡張症診療ガイドライン(簡易版)	
5. 家族性肝内胆汁うっ滞症に関する研究	321
虫明聡太郎、近藤宏樹、林久允	
6. 小児期に発症したカロリ病の全国調査(二次調査)	325
工藤豊一郎、玉井浩	
7. 小児期に発症した肝内胆管減少症の全国調査(二次調査)	328
工藤豊一郎、杉浦時雄	
8. 原因不明肝硬変症に関する研究	331
田尻仁、工藤豊一郎、村上潤 (資料)厚生労働省の肝障害分類、厚生労働省の身体活動制限分類	
9. 先天性門脈欠損症・門脈体循環短絡症の全国調査(二次調査)	335
呉繁夫、工藤豊一郎、坂本修	
10. わが国における新生児ヘモクロマトーシスの診断に関する 現状把握に関する研究	338
(資料)新生児ヘモクロマトーシス診断の手がかり、新生児肝不全をきたす疾患 乾あやの、工藤豊一郎	
11. 先天性高インスリン血症に関する研究	344
依藤亨、金森豊 (資料1)先天性高インスリン血症診療ガイドライン (資料2)手術症例アンケート	
12. 嚢胞性線維症に関する研究	388
竹山宜典、成瀬達、石黒洋、吉村邦彦、藤木理代	
13. 小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患の移行期医療に関する実態調査	395
田中篤	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	398

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

総括研究報告書

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 年計画で取り組むことを計画している。1 年目の平成 28 年度は、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である。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

研究結果

1) 胆道閉鎖症

1. 診療ガイドラインの作成

Minds2014 に基づいた診療ガイドラインを作成し、25 の CQ の推奨を決定し、公開に向けての最終作業を行っている。

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 2016 年度もこれまで同様に実施され、2014 年の症例が 51 施設から 113 例が新たに登録され、全体では 3160 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 53 巻 2 号へ掲載された。

2) アラジール症候群

Alagille 症候群の移行期医療の実際について調査研究を行った。

3) 遺伝性膵炎

1. 遺伝性膵炎の疫学調査を行った。

2. 小児期発症の膵炎関連遺伝子異常による膵炎患者の臨床像の検討を行った

4) 先天性胆道拡張症

1. 診療ガイドラインの普及

2. 重症度分類の策定

3. 小児期発症例での成人期状況調査

等の活動および調査研究を行った。

5) 家族性肝内胆汁うっ滞症

PFIC 一次アンケート調査と肝移植を行った PFIC2 型症例 15 例について二次調査を実施した。

肝移植例 11 例、自己肝生存例 4 例であった

6) カロリ病

一次調査で 35 例、二次調査で 12 例の回答を得て検討を行った。

7) 肝内胆管減少症

一次調査で 142 例、二次調査で 24 例の回答を得て検討を行った。

8) 原因不明肝硬変症

一次調査で 26 例、二次調査で 4 例の回答が得られ検討を行った。

9) 先天性門脈欠損症

25 施設から 60 例分の回答が得られ検討を行った。

10) 新生児ヘモクロマトーシス

出生年 2009 年から 2014 年の症例について調査検討を行った。男児 4 例、女児 3 例、記載なしが 1 例であった。家族歴で同胞に新生児ヘモクロマトーシスの発症を認めたのは 1 家系であった。

新生児期に新生児ヘモクロマトーシスと鑑別すべき疾患の検索を行った。

11) 先天性高インスリン血症

- 1. CQ を決定して、推奨の作成、推奨のレベルと個々の項目に対する解説を付与した診療ガイ

ドラインを作成し公開した。

2. 外科手術を施行した症例の診療状況の再調査のための準備作業を行った。平成 29 年中に調査を行う予定である。

12) 嚢胞性線維症

1. 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開催した。
3. 新規承認薬の市販後調査を施行した。
4. マクロライド療法について調査を行った。
5. 汗試験の施行状況を解析した。
6. 便中膵エラスターゼの施行状況を検討した。
7. 嚢胞性線維症患者の栄養状態を検討した。
8. 嚢胞性線維症患者の食事摂取状況を調査した。
9. 嚢胞性線維症の重症度分類基準の改訂作業を行った。

13) 肝・胆道疾患の成人領域の調査研究

トランジションの対象となる胆道閉鎖症等 8 疾患について、一次・二次調査を計画した。

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まで、本研究班が扱う疾患の進捗度には差があるが、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全日本的な学会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。

分担研究者

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 愛知県心身障害者コロニー・発達障害研究所・小児外科非常勤研究員
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 関西医科大学小児外科教授
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
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
 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

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必要がある。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むことを計画しており、1年目の平成 28 年度は、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である。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6つの学会・研究会を中心として研究班を結成して2年間で実施された厚生労働科学研究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 12 疾患を研究の対象とする。

- 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

【方法】

1) 診断基準・重症度分類を作成または改訂するための調査研究を行う。この調査では、当該疾患

を診療している医療機関・研究者に対するアンケート調査を実施する。

2) 現行の診断基準・重症度分類の問題点抽出して、必要な改訂を行う。

3) CPG の作成または現行 CPG の問題点の抽出し改訂を行う。

4) 成人症例を中心とし、重症度分類を含めた医学的状況ならびに就学就業状況を含めた社会的状況についての調査研究を行う。この調査は当該疾患を診療している医療機関を通じたアンケート調査を実施する。医学的状況については1)の調査と連動して実施し、社会的状況については担当医師を介して患者本人へのアンケート調査を実施する。

5) 非専門医に対する適切な周知に関する必要項目の検討を行う。このために、当該疾患を診療する可能性のある成人診療科へのアンケート調査を実施する。

【研究体制】

1) 胆道閉鎖症：仁尾、黒田、窪田、佐々木

A) 診断基準・重症度分類改訂：仁尾

B) ガイドライン作成・改訂：窪田
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、工藤、坂本（協力者）

A) 診断基準・重症度分類改訂：工藤
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) 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）

14) 学会代表

・黒田（日本小児外科学会理事長）

・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）

・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

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。

各疾患研究の結果

1) 胆道閉鎖症

1. 診療ガイドラインの作成

Minds2014 に基づいた診療ガイドラインを作成した。各々のCQおよび推奨は以下のごとくである（最終化されたガイドラインを本報告書の最後に添付）。

【診断】

CQ1 胆道閉鎖症のスクリーニングは有用か？

推奨：便色カードを用いたスクリーニングによる早期診断例の増加と自己肝生存率の改善が報告されており、胆道閉鎖症のスクリーニング検査を行う事を提案する。エビデンスの強さ：C

CQ2 カラーカード4番の新生児・乳児に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

推奨：推奨なし エビデンスの強さ：D
注釈：カラーカード4番でも胆道閉鎖症が否定できないこと、正常児にもカラーカード4番は大勢いること、などが議論された。

CQ3 遷延性黄疸と肝腫大のある患者に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

推奨：遷延性黄疸患者において肝腫大、便色異常、褐色尿を認める場合には、直接ビリルビンを含めた採血を行い、胆汁うっ滞が疑われる場合には胆道閉鎖症の鑑別のための精査を行うことを推奨する。エビデンスの強さ：B

CQ4 術中胆道造影は胆道閉鎖症の診療に有用か？

推奨：術中胆道造影によって胆道閉鎖症以外の疾患の除外と胆道閉鎖症の病型分類がなされ、病型により予後が異なり予後予測に有用であることから、術中胆道造影の施行を推奨する。エビデンスの強さ：C

CQ5 胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か？

推奨：肝生検診断の特異性と感受性は高く、術前診断に有用と判定される。しかし、経皮針生検手技は、重篤な合併症や死亡事故を引き起こす可能性がある。また、肝生検を行うことで根治手術の遅れが生じるため、行わないことを提案する。エビデンスの強さ：C

CQ6 胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か？

推奨：葛西手術時に採取した肝・肝門部結合塊の病理組織所見は自己肝生存の予測に有用であり、治療方針を決める際に参考とすることを推奨する。エビデンスの強さ：C

【治療】

CQ7 術前のビタミン K 投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症が疑われるような閉塞性黄疸患者において、ビタミン K 不足による出血傾向への注意が必要であり、手術の際の出血性合併症の提言を考慮した場合、術前にビタミン K を静脈内投与する事を推奨する。エビデンスの強さ：D

CQ8 30 日以内の葛西手術は有用か？

推奨：胆道閉鎖症の自己肝生存率を考慮した場合、30 日以内の葛西手術を行う事を提案する。エビデンスの強さ：C

CQ9 術後のステロイド投与は有用か？

推奨：現時点でのエビデンスの集積では長期的な減黄や自己肝生存率の改善において有意な効果が有るとは認められなかった。一方、これまでの専門家の治療経験やコンセンサスミーティングの結果を考慮すると、黄疸無し自己肝生存率の向上を目的としたステロイドの投与についての推奨を本ガイドラインでは確定できない。エビデンスの強さ：B

CQ10 術後の抗菌剤長期静脈投与は有用か？

推奨：胆管炎の発症、黄疸無し自己肝生存率の向上を考慮した場合、胆道閉鎖症術後 2～4 週間の静脈内抗菌剤投与とそれに続く経口抗菌剤投与を行う事を提案する。エビデンスの強さ：D

CQ11 術後の UDCA 投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症術後の黄疸無し自己肝生存率の向上を考慮した場合、UDCA の投与を行う事を提案する。エビデンスの強さ：D

CQ12 一旦黄疸消失を得た胆道閉鎖症術後患者に対する再葛西手術は有用か？

推奨：一旦減黄したが再上昇した例、または一旦良好な胆汁排泄を認め突然胆汁排泄の途絶を来した胆道閉鎖症術後患者に対して、自己肝生存率および総生存率の向上を考慮した場合には、再葛西手術を行う事を提案する。エビデンスの強さ：D

【合併症】

CQ13 胆管炎に対する抗菌薬の予防投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症術後に胆管炎予防の目的で TMP/SBT などの抗菌剤投与の考慮を提案する。エビデンスの強さ：C

CQ14 胆管炎治療に対する薬物投与は有用か？

推奨：分離菌に感受性を有する抗菌薬使用を推奨する。エビデンスの強さ：C

CQ15 胆道閉鎖症術後症例における肝内胆管拡張あるいは肝内嚢胞に対して PTBD は有用か？

推奨：胆道閉鎖症術後肝内胆管嚢胞状拡張に対する PTBD は、胆管炎制御のために短期間の橋渡しの姑息的治療として行うことを提案する。エビデンスの強さ：D

CQ16 胆道閉鎖症術後の胃食道静脈瘤出血に対して有用な治療法はなにか？

推奨：急性期の治療として血管作動薬も含めた出血性ショック対策後、速やかに内視鏡的治療（静脈瘤結紮療法あるいはそれが困難な場合には硬化療法）を行う事を推奨する。エビデンスの強さ：C

CQ17 肝肺症候群を早期に発見するために、外来での SpO2 測定は有用か？

推奨：肝肺症候群の早期発見のために経時的に SpO2 の測定を行なうことを提案する。エビデンスの強さ：D

CQ18 肺高血圧症の早期診断に定期的な心臓エコーは有用か？

推奨：肺高血圧が疑われる症例に対して心臓エコー検査を行うことを推奨する。エビデンスの強さ：B

【予後】

CQ19 成長発育障害を伴う胆道閉鎖症自己肝症例に対する肝移植は有用か？

推奨：成長発育障害を伴う胆道閉鎖症自己肝症例に対する肝移植は、特に1歳や5歳などの比較的早期に行われた場合に、成長発育障害の改善に有用である事を提案する。エビデンスの強さ：C

CQ20 胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産では、集学的管理は必要か？

推奨：胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産では、妊娠経過中の全身状態、あるいは肝機能悪化に備え、集学的管理を行う事を推奨する。エビデンスの強さ：C

CQ21 定期的な画像検査は有用か？

推奨：早期の障害探知のために、定期的な画像検査は有用である事を推奨する。放射線被曝を伴う場合には、as low as reasonably achievable (ALARA)の原則に沿った画像検査とする。エビデンスの強さ：C

CQ22 胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は有用か？

推奨：胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は自己肝生存率を向上させ、出血のリスクを軽減することで有用である事を提案する。エビデンスの強さ：C

CQ23 脾機能亢進症に対する治療は有用か？

推奨：脾機能亢進症に対する治療を行う事を推奨する。エビデンスの強さ：D

CQ24 葛西術後の肝移植はどの時期に行うことが推奨されるか？

推奨：肝移植の時期を明確に推奨できる根拠がない。エビデンスの強さ：D

CQ25 PELD score 10点以上の胆道閉鎖症患者に対して一次肝移植は有用か？

推奨：推奨を提示すべきではない。エビデンスの強さ：D

これらの推奨に解説文をつけて、最終的

なガイドラインの文書とする最終作業を継続中である。

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2016年度もこれまで同様に実施され、2014年の症例が51施設から113例が新たに登録され、全体では3160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53巻2号へ掲載された。

2)アラジール症候群

Alagille 症候群の移行期医療の実際について検討し、以下の結果を得た。

1. Alagille 症候群では小児期から続く肝病変や心・血管障害のほか、肝細胞癌、移植後合併症、腎病変、脳血管病変、脾病変、妊孕性、内科など成人診療科へのトランジションなどが移行期医療の課題として挙げられる。
2. 腎病変や脳血管病変は年齢とともに進行して顕在化することがあり、この中には主要な症候に乏しく小児期に未診断であった例や家族歴も明らかでない非典型例も含まれる。小児期から肝病変、心血管病変、腎障害、脳血管異常があればそれぞれに対するサーベイランスを行い、成人期における健康障害のリスクを減じることを図る。
3. 成人期には親元を離れる患者も多く、生活環境の変化が大きい。患者本人が疾患を十分に理解して健康管理を行う意識がなければ内科へのトランジションがうまく進まない。また、薬剤の副作用や多忙などから服薬コンプライアンスも低下しやすく、転居や経済的理由も絡んで通院を中断することもあるほか、心理社会的な問題も影響する。これらの背景を医療者がよく理解した上で、各個人の合併症や社会環境、心情に配慮した対応が必要である。
4. 希少難治肝疾患に対する新しい診断法や治療法の開発が強く求められており、その研究プラットフォームの構築は希少難治

肝疾患の診療水準向上に不可欠である。乳児黄疸ネットでは、これまでに乳児胆汁うっ滞に対する網羅的遺伝子解析などの最新の診断法を案内してきた。近年は、新規治療薬の開発に伴う治験情報の提供体制整備も求められており、治験内容を乳児黄疸ネットで公開した。また、診断や治療を含め、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、乳児黄疸ネット内に症例相談フォームを作製した。

3) 遺伝性膵炎

1. 遺伝性膵炎の疫学調査

100 家系 270 例(男性 152 例、女性 118 例) の遺伝性膵炎患者が報告された。平均発症年齢は 18.1 歳であり、5 歳までに 23% の患者が、20 歳までに 68% が発症していた。32% の患者は 20 歳以降に発症しており、60 歳以降に発症している症例もみられた。発症からの進行は欧米の報告と同様に比較的遅く、膵外分泌機能不全や糖尿病を 20 歳までに認める症例はそれぞれ 10% ならびに 5% 以下に過ぎなかった。したがって、小児例においては急性膵炎発作を中心とした腹痛コントロールが治療の主眼となる一方、年齢を重ねるにつれ膵外内分泌障害に対する治療が重要となってくると想定された。膵癌の家族歴は 100 家系中 25 家系に認められ、欧米と同様に膵癌の高リスクであることが示された。

2. 小児期発症の膵炎関連遺伝子異常による膵炎患者の臨床像の検討

遺伝子異常はそれぞれ PRSS1 遺伝子:26/128 (20.3%)、SPINK1 遺伝子:23/128 (18.0%)、CTRC 遺伝子:3/128 (2.3%)、CPA1 遺伝子:5/128 (3.9%) で認めた。PRSS1 遺伝子変異のうち p.R122H 変異は単独で膵炎を発症していた。一方、SPINK1、CTRC、CPA1 遺伝子では、遺伝子異常の重複例 16/31 (51.6%) を複数認めた。膵炎発作を予防す

るために 6 例が内視鏡または外科的治療を受けていた。これらの症例では処置後 2 年の追跡で膵炎発作を認めず、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と考えられた。膵癌の小児例は認めなかった。

4) 先天性胆道拡張症

1. 診療ガイドラインの普及

「先天性胆道拡張症診療ガイドライン」の全文を英文化して、JHBPS に投稿して 2017 年 24 号に採用され、出版された。

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 (in press) に投稿した。

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。

2. 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、新たな重症度分類を現在、検討中である。

3. 小児期発症例での成人期状況調査

上記の難病指定において、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のことを状況調査で明らかにする目的である。具体的には、合流異常事務局で合流異常症例を約 2800 例登録しており、2013 年に登録症例の追跡調査施行 (1027 例登録) を行った。このうち小児期に治療し、2013 年時点で成人になっているのは 232 例登録であり、これらの症例についての予後を解析する。さらに全国アンケート調査の実施を検討している。

5) 家族性肝内胆汁うっ滞症

PFIC 一次アンケートの集計結果の内訳は、1 型 : 24 例、2 型 : 26 例、3 型 : 4 例、未診断で GGT 正常、胆汁うっ滞型肝障害 : 15 例であった。このうち、肝移植を行った PFIC2

型症例 15 例について二次調査のカルテ調査を実施できた。内訳は、肝移植例 11 例、自己肝生存例 4 例であった。肝移植例のうち 1 歳未満で肝移植を実施された症例は 7 例、1 歳以上で移植された症例は 4 例であった。

また「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症診療指針(案)」を作成し、厚生労働省厚生科学審議会疾病対策部会の指定難病検討委員会に提出した。

6) カロリ病

1. 解析症例

一次調査で 35 例、二次調査で 12 例の回答を得た。

2. 解析項目

(1) ARPKD かどうか

非 ARPKD 例 4(男 2、女 2、4-11 歳)

ARPKD 例 8(男 5、女 3、2 か月-16 歳)

(2) 症状(複数回答あり)

	非 ARPKD	ARPKD
不明熱	0/4	4/8
上腹部痛	0/4	2/7
肝腫大	3/4	4/7
吐血	0/4	1/6
下血	0/4	1/6
その他	白色便 1	腹部膨満 1

(3) 診断に至る画像検査

	非 ARPKD	ARPKD
腹部エコー	4/4	7/8
腹部 CT	3/4	4/8
腹部 MRI	3/4	4/6

(4) 画像所見

	非 ARPKD	ARPKD
多発性肝内胆管拡張	2/4	7/7
Cwnreal Dot Sign	0/4	4/7
多発性肝嚢胞の除外	3/4	6/7

(5) 合併症

	非 ARPKD	ARPKD
多発性肝膿瘍	0/4	0/7

肝細胞癌	0/4	0/7
慢性肝不全	0/4	2/7
門脈圧亢進症	2/4	2/7
肝肺症候群	0/4	0/7
肺高血圧	0/4	2/7
肝性脳症	0/4	2/7

(6) 肝および腎移植の実施

	非 ARPKD	ARPKD
肝移植の実施	0/3	2/8
腎移植の実施	1/3	1/8

(7) 予後

	非 ARPKD	ARPKD
死亡を確認	0/3	1/8

7) 肝内胆管減少症

1. 解析症例

一次調査で 142 例、二次調査で 24 例の回答を得た。生年月日などで判定可能な重複症例はなかった。うち 22 例(男 12 例、女 10 例)で肝生検が施行されており、これを対象とした。

2. 肝生検の時期

22 例中 16 例が乳児期に、2 例は幼児期に、3 例は学童期に肝生検が行われていた。多くは胆道閉鎖症の精査時に行われていたが、それ以外の時期の例も報告された。

3. 症状(複数回答あり)

乳児期例は黄疸、それ以降では血液検査の異常値を挙げる例が多かった。乳児期例で 1 例尿細管性アシドーシスが報告された。

	乳児期例	それ以降
白色便	13/17	1/5
黄疸	15/16	3/5
肝腫大	8/15	2/5
脾腫	2/15	2/5
血液検査異常	13/16	5/5

4. 鑑別診断の過程

(1) Alagille 症候群の除外

	乳児期例	それ以降
できていない	5/17	1/5

臨床像で否定	9/17	3/5
遺伝子解析で否定	5/14	1/2
(2)ミトコンドリア肝症の除外		
乳児期例	それ以降	
できていない	4/16	1/5
臨床像で否定	11/16	4/5
遺伝子解析で否定	0/8	0/1
酵素活性で除外	1/7	0/1

(3)シトリン欠損症の除外		
乳児期例	それ以降	
できていない	1/17	0/5
臨床像で否定	6/16	5/5
遺伝子解析で否定	5/12	0/3
アミノ酸分析で除外	7/9	3/3

5. 合併症

乳児期例	それ以降	
多発性肝膿瘍	0/17	0/5
肝細胞癌	0/17	0/5
慢性肝不全	1/17	1/5
門脈圧亢進症	0/15	1/5
肝肺症候群	0/16	1/5
肺高血圧	1/14	0/5
肝性脳症	0/17	0/5

6. 肝移植の実施

乳児期例	それ以降	
肝移植の実施	2/18	0/5

7. 予後

乳児期例	それ以降	
死亡を確認	2/18	0/4

8) 原因不明肝硬変症

一次調査にて 26 例の原因不明肝硬変症例が存在した。このうち 4 例の二次調査結果が得られた。

- 2 例は生後 1 か月で診断、1 例は 1 歳 5 か月で診断された(1 例は不明)。3 例で黄疸を認めたが、白色便・肝腫大は認めていない。
- 不明の 1 例を除き全例胆汁うっ滞を認めた。しかし画像所見・肝組織で典型的

な肝硬変像を呈したのは 1 例のみであったが、APRI 1 以上(肝硬変の指標とされる)は 2 例で認めた。APRI 高値の症例は予後不良で、残りの 3 例は予後良好であった。

- 除外診断としては、1 例は臨床検査、特異的酵素活性、肝組織学的に除外されていた。2 例は Alagille 症候群、PFIC、先天性胆汁酸代謝異常症について臨床的の除外されていた。遺伝子診断はされていなかった。
- 併存疾患では、予後不良であった症例 3 で慢性肝不全、門脈圧亢進症、消化管出血、肝性脳症、成長障害を認めたが、予後良好の 3 例はこれらの併存疾患を認めなかった。
- 全例肝移植は行っておらず、肝障害分類・身体活動制限は生存例では程度が軽く、死亡例では重度であった。

9) 先天性門脈欠損症

1. 解析症例

25 施設から 60 例分の回答をえた。このうち生年月日などから 3 例は同一症例と判定され、実症例は 56 例とした(男 27 例、女 28 例、不明(記載なし) 1 例)。

2. 診断

(1) 診断の契機(複数回答あり)

マスキング 29 (男 12、女 16、不明 1)
 先天性心疾患 6(男 5、女 1)
 乳児期の黄疸 3(男 2、女 1)
 多呼吸 3(男 2、女 1)
 発熱 2(男 2)
 染色体異常 1(男 1)
 その他 20

(2) 実施された検査(複数回答あり)

CT 45 件(うち造影あり 33 件)
 腹部エコー 44 件
 血管造影 24 件

MRI 15 件 (うち造影あり 6 件)	低酸素血症なし 51
門脈シンチ 6 件	PaO ₂ 80mmHg 未満
(シャント率記載 5 件 0, 22.8, 76.1, 81.2, 89.5)	(参考: SpO ₂ 93-95%) 1
3. 病型と自然歴	記載なし 3
(1) 短絡血管の部位	(4) 肺高血圧症
肝内 15	肺高血圧症なし 44
肝外 30	肺高血圧症あり
不明 4	安静時平均肺動脈圧
記載なし 7	25mmHg 以上 35mmHg 未満 2
(2) 自然閉鎖の有無	安静時平均肺動脈圧 35mmHg 以上 2
はい 9 (肝内 7、肝外 1、記載なし 1)	記載なし 7
いいえ 38 (肝内 7、肝外 29、記載なし 2)	(5) 薬物療法
不明 4	治療を要しない 38
記載なし 5	何らかの薬物を用いた治療を継続している 13
4. 治療	疾患特異的な薬物治療が中断できない 1
(1) 外科的治療	記載なし 3
IVR 7	10) 新生児ヘモクロマトーシス
一次的血管結紮術 10 (2 例は IVR にも「はい」)	1. 出生年は 2009 年から 2014 年で、男児 4 例、女児 3 例、記載なしが 1 例であった。
二次的血管結紮術 1	2. 診断時年齢は日齢 2 から 10 であった。
肝移植 6	3. 7 例(1 例で記載なし)で PT INR 値の上昇があり、2.29 から 24.3 であった。
生体肝移植 4	4. 肝への鉄沈着の診断
脳死肝移植 1	1) 腹部エコーは、6 例(75%)で施行されていたが鉄沈着を示唆する肝エコー輝度の上昇の記載はなかった。
記載なし 1	2) 腹部 CT は、4 例(50%)で施行され、そのうち 2 例で肝 CT 値が測定されていたが、1 例は鉄沈着を示唆する CT 値の上昇が認められたが、1 例はむしろ低下していた。
5. 現在の重症度	3) 腹部 MRI は、6 例(75%)で施行されており、鉄沈着を示唆する T2 強調画像での肝での信号低下は 3 例で認められた。
(1) 神経症状	5. 肝外への鉄沈着の診断
異常をみとめない 39	1) 口唇生検は 2 例施行され、いずれも鉄沈着は認められなかった。
軽度 (IQ70 未満、自立歩行可能) 13	2) 1 例で剖検にて肝、脾、甲状腺に鉄沈
中等度 (IQ50 未満、歩行不可能) 1	
高度 (IQ35 未満やほぼ寝たきり) 1	
記載なし 1	
(2) 門脈圧亢進症	
なし (内視鏡は未施行) 36	
静脈瘤なし 6	
静脈瘤あり、易出血性ではない 4	
静脈瘤あり、出血既往あり 8	
記載なし 1	
(3) 肝肺症候群	

着を認めた。

6. 家族歴で同胞に新生児ヘモクロマトーシスの発症を認めたのは1家系であった。

7. 新生児期に新生児ヘモクロマトーシスと鑑別すべき疾患の検索

1) チロジン血症2型を血漿アミノ酸分析から鑑別していたのは2例(25%)であった。

2) ニーマンピック病C型を骨髓検査や血中オキシステロール値から鑑別していた症例はなかった。

3) ミトコンドリア病を肝臓、繊維芽細胞、遺伝子検索を用いて鑑別していた症例はなかった。

4) シトリン欠損症をアミノ酸分析あるいは遺伝子診断で鑑別していたのは1例(12.5%)であった。

5) 胆汁酸代謝異常症を尿中胆汁酸分析から鑑別していたのは2例(25%)であった。

6) 先天性サイトメガロウイルス感染症は、7例(87.5%)で血液のPCRあるいはIgM抗体から鑑別しており、尿中PCRを施行されている症例はなかった。

7) 先天性風疹症候群は、7例(87.5%)で血清IgM抗体から鑑別していた。

8) 先天性梅毒は、3例(37.5%)で血清TPHAから鑑別していた。

9) 新生児血球貪食症候群は、骨髓検査での鑑別はされていなかった。

11) 先天性高インスリン血症

1. ガイドラインの対象、目的を明確にしたうえで、診療におけるCQを決定し、個々のCQに対する系統的文献検索を行い、それぞれのエビデンスレベルを決定したうえで、CQに対する推奨の作成、推奨のレベルと個々の項目に対する解説を付与した。

2. 作成したガイドラインはパブリックコメントの上で、両学会の承認をえて学会ホームページで公表した。

3. 外科手術を施行した症例の診療状況の再調査については調査票作成、倫理委員会承認まで終了した。平成29年中に調査を行う予定である。

12) 嚢胞性線維症

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

2015年7月以降に、3名の患者さんが新たに診断された。現在は、27名の患者さん(男性12名、女性15名)を受け持つ主治医が参加している。CFTR遺伝子変異は、人種によって変異のスペクトルが異なる。今後、アジア型のCFTR遺伝子変異の性質(治療薬への反応性など)を解析していく。

2. 嚢胞性線維症情報交換会プログラム

参加者は、39名(主治医9名、看護師3名、管理栄養士7名、理学療法士1名、患者さんのご家族11名、相談医1名、登録制度事務局5名、その他2名)であった。

3. 新規承認薬の市販後調査の登録患者数

- 1) 高力価パンクレアチン製剤(リパクレオン®)は2016年12月末時点で17例に使用されていた。2016年の新規登録患者は2例、中止例はなかった。有害事象は3件あったが重篤な副作用の報告はなかった。

- 2) 遺伝子組み換え型ヒトデオキシリボヌクレアーゼであるドルナーゼアルファ(ブルモザイム®)は2016年12月末時点で19例に使用されていた。中止は5例あり、その理由は副作用1例、肺移植1例、転院1例、個人輸入1例、不明1例であった。副作用の喀血はCFに多い合併症で

あるが、因果関係が否定できないため主治医から報告されたものであった。

4. 嚢胞性線維症患者に対するマクロライド療法

登録患者 32 例中、アジスロマイシン (AZM) は 2 例、クラリスロマイシン (CAM) は 14 例、エリスロマイシン (EM) は 2 例に用いられていた。

5. 汗試験の施行状況

- 1) みよし市民病院では、2013 年~2016 年までの 4 年間に、全国の医療機関より嚢胞性線維症疑いの患者 18 名の検査依頼を受けた。
- 2) この内、5 名は汗の Cl⁻濃度が 60 mmol/L 以上で嚢胞性線維症確定であった。
- 3) 3 名は境界領域 (40-60 mmol/L) であったが、1 名はその後、肺移植を受けた。
- 4) 患者の居住地は愛知県が 4 名、県外が 14 名 (東北 2 名、関東 2 名、北陸 3 名、近畿 3 名、四国 1 名、九州 3 名) であった。
- 5) 呼吸不全などにより来院が困難な 7 名は、当院の検査技師を依頼施設に派遣して施行した。
- 6) 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 52 回) による副作用は認めなかった。

6. 便中膵エラスターゼの施行状況

- 1) 嚢胞性線維症登録制度に基づき、みよし市民病院に測定依頼を受けた CF 患者 (n=28) および嚢胞性線維症疑い患者 (n=8) において便中膵エラスターゼ濃度を測定した。
- 2) PI を伴う CF 患者 (n=17、男性 10 名、女性 7 名、年齢の中央値 6.2 歳、範囲

0.7-25.3 歳) の便中膵エラスターゼの中央値は 0.8 (0-38.6) $\mu\text{g/g}$ であった。

- 3) 膵外分泌の保たれる (pancreatic sufficiency : PS) 患者 (n=11、男性 7 名、女性 4 名、年齢 25.5、8.9-37.1 歳) の便中膵エラスターゼは 51 (280-795) $\mu\text{g/g}$ であった。

- 4) 嚢胞性線維症疑いで汗試験を施行した患者 (男性 5 名、女性 3 名、年齢 6.6、0.2-39 歳) の便中膵エラスターゼは 579 (458-681) $\mu\text{g/g}$ であった。

7. 嚢胞性線維症患者の栄養状態

- 1) 18 歳以上の患者 9 名のうち、BMI (Body Mass Index) が 18.5 未満の者は 8 名 (89%) であった。
- 2) 血中アルブミン値は BMI と有意な正の相関 ($p<0.05$) を示し、特に BMI が 16 未満の者で顕著に低値であった。
- 3) PI の患者でも、膵消化酵素補充療法を行っている者のアルブミン値は正常であった。
- 4) ヘモグロビン値においても同様の結果であった。
- 5) 総コレステロール値と中性脂肪値は BMI との相関が認められなかった。
- 6) 成長期 (18 歳未満) の患者 13 名では、BMI が 50 パーセントイル未満の者は 10 名 (77%) であった。
- 7) BMI が 10 パーセントイル未満の者において、アルブミン値およびヘモグロビン値が顕著に低値であった。

8. 嚢胞性線維症患者の食事摂取状況

「脂肪を摂ると脂肪便が出てしまう。膵消化酵素剤を服用しても改善しない。」、「好き嫌が多く、栄養が偏る。量もあまり食べられない。」、「肺の移植手術の後、食欲が亢進し急激に体重が増加した。これまでは沢山食べることを努力してきたが、今はむしろ制限しなければならず戸惑っている。」、「便

の匂いが強く気になる。」などの状況であった。

9. 嚢胞性線維症の重症度分類基準の改訂

乳幼児（6歳未満）の肺病変の重症度を判定する案を作成した。

13) 肝・胆道疾患の成人領域の調査研究

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、トランジション症例について一次調査、および詳細についての二次調査を計画した。本調査における対象疾患は、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（PFIC）、カリ病、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疾患である。

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12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ョ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公開済みまたは公開目前の状態である。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、診断基準の見なおしを検討中の疾患もあり、それぞれのレベルに応じた作業が必要な状況にある。

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」班の合同会議が開催され、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。ここで、とくに希少疾患では、患者や小児医療者が有する問題が、成人診療科の側に情報として伝わりにくい状況にあること、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。

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まで、本研究班が扱う疾患の進捗度には差があるが、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

1. Sato T, Kazama T, Fukuzawa T, Wada M, Sasaki H, Kudo H, Tanaka H, Nakamura M, Nio M. Mediastinal tumor resection via open or video-assisted surgery in 31 pediatric cases: Experiences at a single institution. *J Pediatr Surg*;51(4), W.B. Saunders, 2016 Apr,
2. 工藤博典, 仁尾正記. 先天性胆道拡張症における診断・治療の進歩, *小児科*51(2), 金原出版、2016年2月1日
3. 工藤博典, 和田基, 佐々木英之, 風間理郎, 田中祐, 中村恵美, 大久保龍二, 櫻井毅, 仁尾正記, 腸閉塞症, *小児外科* 48(3), 東京医学社, 2016年3月25日
4. Fujiwara S, Wada M, Kudo H, Yamaki S, Fujishima F, Ishida K, Nakamura M, Sasaki H, Kazama T, Tanaka H, Nio M, Effectiveness of Bortezomib in a Patient With Acute Rejection Associated With an Elevation of Donor-Specific HLA Antibodies After Small-Bowel Transplantation: Case Report, *Transplantation Proceedings* 51(2), Elsevier Science Inc 2016 Mar
5. Sasaki H, Tanaka H, Wada M, Kazama T, Nakamura M, Kudo H, Okubo R, Sakurai T, Nio M. Analysis of the prognostic factors of long-term native liver survival insurvivors of biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 32(9), Berlin : Springer International, 2016 Sep
6. Nio M, Wada M, Sasaki H, Kazama T, Tanaka H, Kudo H. Technical standardization of Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg*. W.B. Saunders, 2016 Dec
7. Morimoto T, Yata Y, Nio M, Yonenaga Y, Hanaki K, Mise M, Higashide S, Kanda Y, Noda H. A Case of Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus with Achalasia -- Conversion from Chemoradiotherapy to Surger, *Gan To Kagaku Ryoho* 43(4), Tokyo : Gan To Kagaku Ryohosha, 2016 Apr
8. Tanaka H, Muto A, Shima H, Katoh Y, Sax N, Tajima S, Brydun A, Ikura T, Yoshizawa N, Masai H, Hoshikawa Y, Noda T, Nio M, Ochiai K, Igarashi K. Epigenetic Regulation of the Blimp-1 Gene (Prdm1) in B Cells Involves Bach2 and Histone Deacetylase 3. *J Biol Chem* 291(12), Knickerbocker Press, 2016 Mar 18
9. 工藤博典, 仁尾正記. 難治性膿胸, *小児外科*;48(9), 東京医学社, 2016年9月25日
10. 田中祐, 佐々木英之, 仁尾正記. 胆道閉鎖症術後の反復性胆管炎に対する大建中湯の応用, *小児外科*;48(7), 東京医学社, 2016年7月25日
11. 佐藤智行, 西功太郎, 中村恵美, 澤直哉, 仁尾正記. 臍部 型小切開によるHirschsprung病根治術, *小児外科*;48(3), 東京医学社, 2016年3月25日
12. 佐々木英之, 仁尾正記. エネルギーデバイスとステープラーの安全な使用法, *小児外科* 48(4), 東京医学社, 2016年4月25日
13. 仁尾正記. 学会の現状と今後のあり方, *日本小児外科学会雑誌*;52(1), 2016年2月20日
14. 佐々木英之, 仁尾正記. 小児外科領域における移行期医療の現状 *臨床外科*;71(3), 2016年3月20日

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

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

胆道閉鎖症診療ガイドライン作成および成人期調査に関する研究

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
黒田 達夫 慶応義塾大学小児外科 教授
窪田 正幸 新潟大学小児外科 教授
佐々木英之 東北大学病院小児外科 講師

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り、20年自己肝生存率が50%以下という状況である。胆道閉鎖症の診療上、発症時から成人期にかけての包括的な治療方針が、科学的根拠に基づいた形で均てん化されることがきわめて重要である。この観点から本班研究の前身の研究内容を受けてエビデンスに基づいた「診療ガイドライン」の作成を進め、パブリックコメントおよび外部評価を受けて、より幅広く受け入れられる事が可能な形でのガイドラインの公開するための準備ができた。

もう一つの課題は、経年的に増加している成人期を迎えた症例における療養環境の改善である。これを達成するためには、現状調査と成人領域の診療科との連携が不可欠である。今年度は、難治性肝・胆道疾患の調査研究班との連携体制を確立することができた。今後はこの体制を基盤として、必要な調査研究ならびに体制整備を行うことが重要と考えている。

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てきたが、日本胆道閉鎖症研究会による全国集計結果を見る限り、その治療成績はこの10年来ほぼ横ばいの状態である。本症は希少疾患であるため経験例も少なく、統一した治療等がなされていないことも一因となっている。また、葛西手術後において肝移植には至らないまでも、持続する肝障害の為に満足に働けず成人期を迎える患者および家族にとって、高額な医療費は大きな負担となっている。

この問題を解決するために、平成26年より厚生労働科学研究補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））により世界で初めての胆道閉鎖症診療ガイドラインの作成に取りかかった。これにより、本症の標準的な治療指針を確立

し、治療成績の均てん化と向上ならびに良好なQOL獲得を目指した取り組みを行っている。今回は、この取り組みを継続して、作成されたガイドラインの公開ならびに周知を図ることで、研究成果を臨床現場への還元することと、胆道閉鎖症の移行期医療の現状を調査することを目的とする。

さらに本症で自己肝をもって成人期を迎えている患者数は緩徐ながら増加している。しかし本症が小児期のみに発症する希少疾患であるために、成人診療科の医療関係者においては、決してなじみ深い疾患とは言えない。このことは、本症の成人患者がより良い療養環境で医療の提供を受けるためには、解決しなければいけない問題と考えられる。本研究のもう一つの目的はこの問題を解決することである。

B. 研究方法

1. 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ために2013年11月からの統括委員会、事務局、ガイドライン作成グループ、システムティックレビューチーム、外部評価委員からなる組織委員会を立ち上げ、2015年までにクリニカルクエスション（以下、「CQ」）の作成、システムティックレビューとエビデンスの統合、Delphi法を用いた推奨および推奨度の合意形成を実施した。2016年は2015年までに作成された推奨に対する解説を作成し、2016年9月からの1ヶ月間、パブリックコメントを募集した。さらにガイドライン作成手法、胆道閉鎖症診療の専門家の立場および診療を受ける患者の立場からの外部評価を2017年1月までの間に受けて、評価に対する対応を加えて最終化とした。最終化されたガイドラインを本報告書の最後に添付する。

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に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。

3. 成人症例の療養環境の改善に向けた研究

(倫理面への配慮)

診療ガイドライン作成に当たっては、“胆道閉鎖症の子供を守る会”から外部評価委員に加わってもらい、倫理面からも検討を加えると共に、診療ガイドラインの対象を本症患者、利用者を小児外科医や小児科医をはじめとする本症の治療に携わる医療従事者に限定して倫理面に配慮する。

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。

C. 研究結果

1. 診療ガイドラインの作成

Minds2014 に基づいた診療ガイドラインを作成するために2013年11月からの統括委員会、事務局、ガイドライン作成グループ、システムティックレビューチーム、外部評価委員からなる組織委員会を立ち上げ、2015年までにクリニカルクエスション（以下、「CQ」）の作成、システムティックレビューとエビデンスの統合、Delphi法を用いた推奨および推奨度の合意形成を実施した。2016年は2015年までに作成された推奨に対する解説を作成し、2016年9月からの1ヶ月間、パブリックコメントを募集した。さらにガイドライン作成手法、胆道閉鎖症診療の専門家の立場および診療を受ける患者の立場からの外部評価を2017年1月までの間に受けて、評価に対する対応を加えて最終化とした。最終化されたガイドラインを本報告書の最後に添付するが各々のCQおよび推奨は以下のごとくである。

診断

CQ1 胆道閉鎖症のスクリーニングは有用か？

推奨：便色カードを用いたスクリーニングによる早期診断例の増加と自己肝生存率の改善が報告されており、胆道閉鎖症のスクリーニング検査を行う事を提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ2 カラーカード4番の新生児・乳児に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

推奨：推奨なし

エビデンスの強さ：D

注釈：カラーカード4番でも胆道閉鎖症が否定できないこと、正常児にもカラーカード4番は大勢いること、などが議論された。

CQ3 遷延性黄疸と肝腫大のある患者に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

推奨：遷延性黄疸患者において肝腫大、便色異常、褐色尿を認める場合には、直接ビリルビンを含めた採血を行い、胆汁うっ滞が疑われる場合には胆

道閉鎖症の鑑別のための精査を行うことを推奨する。

エビデンスの強さ：B

CQ4 術中胆道造影は胆道閉鎖症の診療に有用か？

推奨：術中胆道造影によって胆道閉鎖症以外の疾患の除外と胆道閉鎖症の病型分類がなされ、病型により予後が異なり予後予測に有用であることから、術中胆道造影の施行を推奨する。

エビデンスの強さ：C

CQ5 胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か？

推奨：肝生検診断の特異性と感受性は高く、術前診断に有用と判定される。しかし、経皮針生検手技は、重篤な合併症や死亡事故を引き起こす可能性がある。また、肝生検を行うことで根治手術の遅れが生じるため、行わないことを提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ6 胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か？

推奨：葛西手術時に採取した肝・肝門部結合塊の病理組織所見は自己肝生存の予測に有用であり、治療方針を決める際に参考とすることを推奨する。

エビデンスの強さ：C

治療

CQ7 術前のビタミン K 投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症が疑われるような閉塞性黄疸患者において、ビタミン K 不足による出血傾向への注意が必要であり、手術の際の出血性合併症の提言を考慮した場合、術前にビタミン K を静脈内投与する事を推奨する。

エビデンスの強さ：D

CQ8 30 日以内の葛西手術は有用か？

推奨：胆道閉鎖症の自己肝生存率を考慮した場合、30 日以内の葛西手術を行う事を提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ9 術後のステロイド投与は有用か？

推奨：現時点でのエビデンスの集積では長期的な減黄や自己肝生存率の改善において有意な効果があるとは認められなかった。一方、これまでの専門家の治療経験やコンセンサスミーティングの結果を考慮すると、黄疸無し自己肝生存率の向上を目的としたステロイドの投与についての推奨を本

ガイドラインでは確定できない。

エビデンスの強さ：B

CQ10 術後の抗菌剤長期静脈投与は有用か？

推奨：胆管炎の発症、黄疸無し自己肝生存率の向上を考慮した場合、胆道閉鎖症術後 2～4 週間の静脈内抗菌剤投与とそれに続く経口抗菌剤投与を行う事を提案する。

エビデンスの強さ：D

CQ11 術後の UDCA 投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症術後の黄疸無し自己肝生存率の向上を考慮した場合、UDCA の投与を行う事を提案する。

エビデンスの強さ：D

CQ12 一旦黄疸消失を得た胆道閉鎖症術後患者に対する再葛西手術は有用か？

推奨：一旦減黄したが再上昇した例、または一旦良好な胆汁排泄を認め突然胆汁排泄の途絶を来した胆道閉鎖症術後患者に対して、自己肝生存率および総生存率の向上を考慮した場合には、再葛西手術を行う事を提案する。

エビデンスの強さ：D

合併症

CQ13 胆管炎に対する抗菌薬の予防投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症術後に胆管炎予防の目的で TMP/SBT などの抗菌剤投与の考慮を提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ14 胆管炎治療に対する薬物投与は有用か？

推奨：分離菌に感受性を有する抗菌薬使用を推奨する。

エビデンスの強さ：C

CQ15 胆道閉鎖症術後症例における肝内胆管拡張あるいは肝内嚢胞に対して PTBD は有用か？

推奨：胆道閉鎖症術後肝内胆管嚢胞状拡張に対する PTBD は、胆管炎制御のために短期間の橋渡しの姑息的治療として行うことを提案する。

エビデンスの強さ：D

CQ16 胆道閉鎖症術後の胃食道静脈瘤出血に対して有用な治療法はなにか？

推奨：急性期の治療として血管作動薬も含めた出

血性ショック対策後、速やかに内視鏡的治療（静脈瘤結紮療法あるいはそれが困難な場合には硬化療法）を行う事を推奨する。

エビデンスの強さ：C

CQ17 肝肺症候群を早期に発見するために、外来での SpO2 測定は有用か？

推奨：肝肺症候群の早期発見のために経時的に SpO2 の測定を行なうことを提案する。

エビデンスの強さ：D

CQ18 肺高血圧症の早期診断に定期的な心臓エコーは有用か？

推奨：肺高血圧が疑われる症例に対して心臓エコー検査を行うことを推奨する。

エビデンスの強さ：B

予後

CQ19 成長発育障害を伴う胆道閉鎖症自己肝症例に対する肝移植は有用か？

推奨：成長発育障害を伴う胆道閉鎖症自己肝症例に対する肝移植は、特に1歳や5歳などの比較的早期に行われた場合に、成長発育障害の改善に有用である事を提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ20 胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産では、集学的管理は必要か？

推奨：胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産では、妊娠経過中の全身状態、あるいは肝機能悪化に備え、集学的管理を行う事を推奨する。

エビデンスの強さ：C

CQ21 定期的な画像検査は有用か？

推奨：早期の障害探知のために、定期的な画像検査は有用である事を推奨する。放射線被曝を伴う場合には、as low as reasonably achievable (ALARA)の原則に沿った画像検査とする。

エビデンスの強さ：C

CQ22 胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は有用か？

推奨：胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は自己肝生存率を向上させ、出血のリスクを軽減することで有用である事を提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ23 脾機能亢進症に対する治療は有用か？

推奨：脾機能亢進症に対する治療を行う事を推奨する。

エビデンスの強さ：D

CQ24 葛西術後の肝移植はどの時期に行うことが推奨されるか？

推奨：肝移植の時期を明確に推奨できる根拠がない。

エビデンスの強さ：D

CQ25 PELD score 10点以上の胆道閉鎖症患者に対して一次肝移植は有用か？

推奨：推奨を提示すべきではない。

エビデンスの強さ：D

これらの推奨に解説文をつけて、最終的なガイドラインの文書とする最終作業を継続中である。

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2016年度もこれまで同様に実施され、2014年の症例が51施設から113例が新たに登録され、全体では3160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53巻2号へ掲載された。

登録症例の2016年時点での生死の状況は図の如くである。

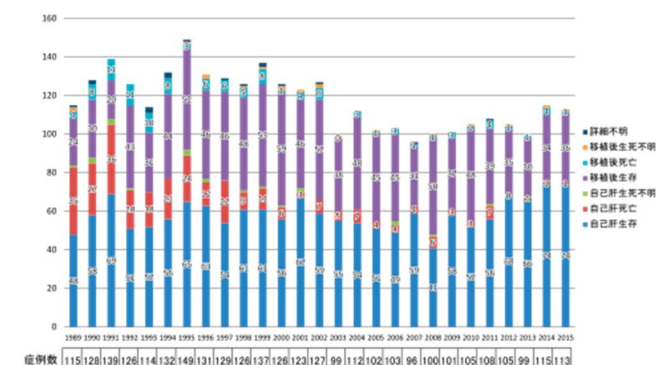


図1 登録年別台帳登録状況

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。

本症は早期診断と適切な治療が必須であり、経過中の重症度に差が見られる。これを科学的に層別化して必要十分な治療方針を構築することは、重症化の回避、不必要な治療実施の低減、患者の健康増進に寄与するのみならず、医療費問題に対しても貢献できると思われる。

本研究の完成に向けて、診断基準、重症度分類はほぼ計画通り完成した。最後に残されたガイドライン作成は、わが国の現状に即し、長期的視野に立つて行うことを目指して現在進行中であり、ガイドラインの完成は、本症治療の世界標準を提起すると共に、本症を抱えたより多くの患者家族に恩恵を寄与するものと考えらる。

E. 結論

「診断基準」、「重症度分類」、「重症度判定」およびエビデンスに基づいた「診療ガイドライン」を作成することにより、本症に対する標準治療が我が国において広く行われることになれば、本症の早期診断、葛西手術の成績向上、良好な QOL 獲得に寄与できる事となり、本症患者の予後の改善に大きく貢献できると共に、本研究の目的は達成する。

F. 研究発表

論文発表

- (1) Sasaki H, Tanaka H, Wada M, Kazama T, Nakamura M, Kudo H, Okubo R, Sakurai T, Nio M. Analysis of the prognostic factors of long-term native liver survival insurvivors of biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 32(9), 839-843,2016
- (2) Nio M, Wada M, Sasaki H, Kazama T, Tanaka H, Kudo H. Technical standardization of Kasai portoenterostomy for biliary

atresia. *J Pediatr Surg.* Epub ahead of print, 2016

- (3) 田中 拓, 佐々木英之, 仁尾正記. 胆道閉鎖症術後の反復性胆管炎に対する大建中湯の応用, *小児外科*, 48(7), 981-984, 2016
- (4) 佐々木英之, 仁尾正記. 小児外科領域における移行期医療の現状, *臨床外科*, 71(3), 322-326, 2016
- (5) Tomita H, Ohkuma K, Masugi Y, Hosoe N, Hoshino K, Fuchimoto Y, Fujino A, Shimizu T, Kato M, Fujimura T, Ishihama H, Takahashi N, Tanami Y, Ebinuma H, Saito H, Sakamoto M, Nakano M, Kuroda T. Diagnosing native liver fibrosis and esophageal varices using liver and spleen stiffness measurements in biliary atresia: a pilot study. *Pediatr Radiol*, Sep;46(10):1409-17,2016
- (6) 富田 紘史, 星野健, 石濱秀雄, 清水隆弘, 藤村匠, 狩野元宏, 山田洋平, 下島直樹, 藤野明浩, 黒田達夫. 生体部分肝移植後早期に妊娠出産し得た胆道閉鎖症の1例, *日本小児外科学会雑誌* 52 (3): 1103-1107,2016

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

胆道閉鎖症 診療ガイドライン

作成主体：

日本胆道閉鎖症研究会

厚生労働科学研究事業「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」班（平成26年から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年）

判：ver. 1.0

発行年月日：平成29年5月31日

目次

第1章 前付	3
第1節 ガイドラインサマリー	3
第2節 用語・略語一覧	6
第3節 診療アルゴリズム	9
第2章 作成組織・作成過程	13
第1節 作成組織	13
第2節 作成経過	15
第3節 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	19
第4節 システマティックレビューに関する事項	20
第5節 推奨決定から最終化、導入方針まで	21
第3章 スコープ	24
第1節 胆道閉鎖症の基本的特徴	24
第4章 診断	52
第1節 診断領域総論	52
第2節 診断領域 クリニカルクエスションと推奨	61
第5章 治療	87
第1節 治療総論	87
第2節 治療領域 クリニカルクエスションと推奨	96
第6章 合併症	124
第1節 合併症領域総論	124
第2節 合併症領域 クリニカルクエスションと推奨	132
第7章 予後	153
第1節 予後領域総論	153
第2節 予後領域 クリニカルクエスションと推奨	157
第8章 システマティックレビューの資料	182
第9章 外部評価資料	267

胆道閉鎖症診療ガイドライン

第1章 前付

第1節 ガイドラインサマリー

診断

CQ1 胆道閉鎖症のスクリーニングは有用か？

推奨：便色カードを用いたスクリーニングによる早期診断例の増加と自己肝生存率の改善が報告されており、胆道閉鎖症のスクリーニング検査を行う事を提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ2 カラーカード4番の新生児・乳児に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

推奨：推奨なし

エビデンスの強さ：D

注釈：カラーカード4番でも胆道閉鎖症が否定できないこと、正常児にもカラーカード4番は大勢いること、などが議論された。

CQ3 遷延性黄疸と肝腫大のある患者に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

推奨：遷延性黄疸患者において肝腫大、便色異常、褐色尿を認める場合には、直接ビリルビンを含めた採血を行い、胆汁うっ滞が疑われる場合には胆道閉鎖症の鑑別のための精査を行うことを推奨する。

エビデンスの強さ：B

CQ4 術中胆道造影は胆道閉鎖症の診療に有用か？

推奨：術中胆道造影によって胆道閉鎖症以外の疾患の除外と胆道閉鎖症の病型分類がなされ、病型により予後が異なり予後予測に有用であることから、術中胆道造影の施行を推奨する。

エビデンスの強さ：C

CQ5 胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か？

推奨：肝生検診断の特異性と感受性は高く、術前診断に有用と判定される。しかし、経皮針生検手技は、重篤な合併症や死亡事故を引き起こす可能性がある。また、肝生検を行うことで根治手術の遅れが生じるため、行わないことを提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ6 胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か？

推奨：葛西手術時に採取した肝・肝門部結合塊の病理組織所見は自己肝生存の予測に有用であり、治療方針を決める際に参考とすることを推奨する。

エビデンスの強さ：C

治療

CQ7 術前のビタミン K 投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症が疑われるような閉塞性黄疸患者において、ビタミン K 不足による出血傾向への注意が必要であり、手術の際の出血性合併症の提言を考慮した場合、術前にビタミン K を静脈内投与する事を推奨する。

エビデンスの強さ：D

CQ8 30 日以内の葛西手術は有用か？

推奨：胆道閉鎖症の自己肝生存率を考慮した場合、30 日以内の葛西手術を行う事を提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ9 術後のステロイド投与は有用か？

推奨：現時点でのエビデンスの集積では長期的な減黄や自己肝生存率の改善において有意な効果が有るとは認められなかった。一方、これまでの専門家の治療経験やコンセンサスメーティングの結果を考慮すると、黄疸無し自己肝生存率の向上を目的としたステロイドの投与についての推奨を本ガイドラインでは確定できない。

エビデンスの強さ：B

CQ10 術後の抗菌剤長期静脈投与は有用か？

推奨：胆管炎の発症、黄疸無し自己肝生存率の向上を考慮した場合、胆道閉鎖症術後 2～4 週間の静脈内抗生剤投与とそれに続く経口抗生剤投与を行う事を提案する。

エビデンスの強さ：D

CQ11 術後の UDCA 投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症術後の黄疸無し自己肝生存率の向上を考慮した場合、UDCA の投与を行う事を提案する。

エビデンスの強さ：D

CQ12 一旦黄疸消失を得た胆道閉鎖症術後患者に対する再葛西手術は有用か？

推奨：一旦減黄したが再上昇した例、または一旦良好な胆汁排泄を認め突然胆汁排泄の途絶を来した胆道閉鎖症術後患者に対して、自己肝生存率および総生存率の向上を考慮した場合には、再葛西手術を行う事を提案する。

エビデンスの強さ：D

合併症

CQ13 胆管炎に対する抗菌薬の予防投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症術後に胆管炎予防の目的で TMP/STC などの抗菌剤投与の考慮を提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ14 胆管炎治療に対する薬物投与は有用か？

推奨：分離菌に感受性を有する抗菌薬使用を推奨する。

エビデンスの強さ：C

CQ15 胆道閉鎖症術後症例における肝内胆管拡張あるいは肝内嚢胞に対して PTBD は有用か？

推奨：胆道閉鎖症術後肝内胆管嚢胞状拡張に対する PTBD は、胆管炎制御のために短期間の橋渡しの姑息的治療として行うことを提案する。

エビデンスの強さ：D

CQ16 胆道閉鎖症術後の胃食道静脈瘤出血に対して有用な治療法はなにか？

推奨：急性期の治療として血管作動薬も含めた出血性ショック対策後、速やかに内視鏡的治療（静脈瘤結紮療法あるいはそれが困難な場合には硬化療法）を行う事を推奨する。

エビデンスの強さ：C

CQ17 肝肺症候群を早期に発見するために、外来での SpO₂ 測定は有用か？

推奨：肝肺症候群の早期発見のために経時的に SpO₂ の測定を行なうことを提案する。

エビデンスの強さ：D

CQ18 肺高血圧症の早期診断に定期的な心臓エコーは有用か？

推奨：肺高血圧が疑われる症例に対して心臓エコー検査を行うことを推奨する。

エビデンスの強さ：B

予後

CQ19 成長発育障害を伴う胆道閉鎖症自己肝症例に対する肝移植は有用か？

推奨：成長発育障害を伴う胆道閉鎖症自己肝症例に対する肝移植は、特に 1 歳や 5 歳などの比較的早期に行われた場合に、成長発育障害の改善に有用である事を提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ20 胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産では、集学的管理は必要か？

推奨：胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産では、妊娠経過中の全身状態、あるいは肝機能悪化に備え、集学的管理を行う事を推奨する。

エビデンスの強さ：C

CQ21 定期的な画像検査は有用か？

推奨：早期の障害探知のために、定期的な画像検査は有用である事を推奨する。放射線被曝を伴う場合には、as low as reasonably achievable (ALARA)

の原則に沿った画像検査とする。

エビデンスの強さ：C

CQ22 胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は有用か？

推奨：胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は自己肝生存率を向上させ、出血のリスクを軽減することで有用である事を提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ23 脾機能亢進症に対する治療は有用か？

推奨：脾機能亢進症に対する治療を行う事を推奨する。

エビデンスの強さ：D

CQ24 葛西術後の肝移植はどの時期に行うことが推奨されるか？

推奨：肝移植の時期を明確に推奨できる根拠がない。

エビデンスの強さ：D

CQ25 PELD score 10 点以上の胆道閉鎖症患者に対して一次肝移植は有用か？

推奨：推奨を提示すべきではない。

エビデンスの強さ：D

第2節 用語・略語一覧

第1項 重要用語の定義

胆道閉鎖症（病型分類を含む）

新生児または乳児早期に発症する原因不明の硬化性炎症により肝外胆管が閉塞し、肝から十二指腸への胆汁排泄の途絶を来す肝胆道疾患である。

本ガイドラインでは胆道閉鎖症は胆道閉鎖症病型分類（図 1-1）における基本型の3つの形態のいずれかに当てはまるものとする。

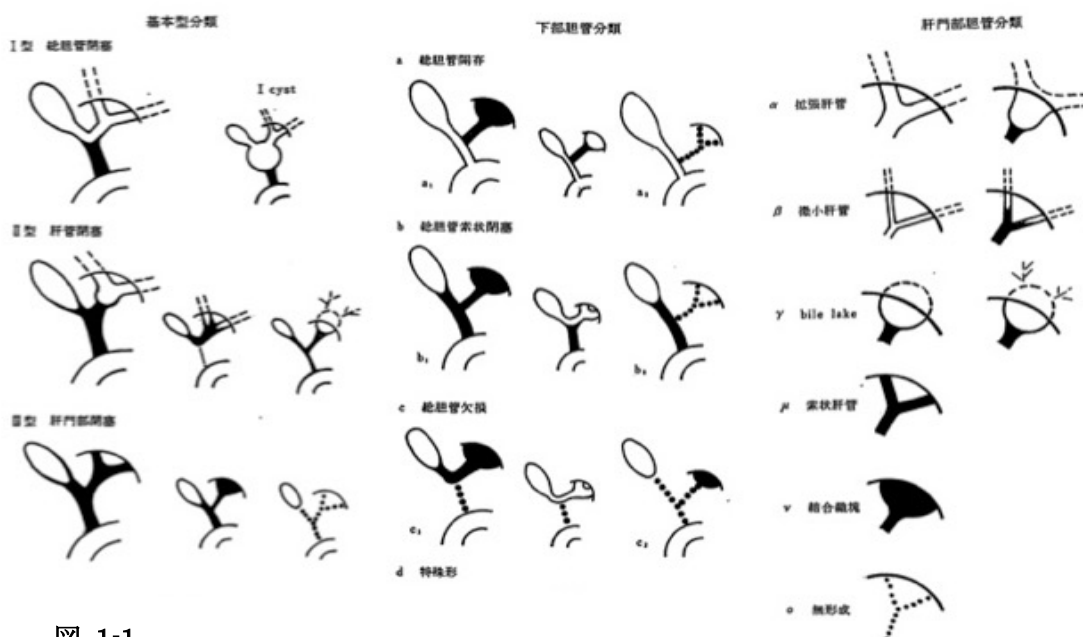


図 1-1

(日本小児外科学会雑誌第12巻2号 pp327-331, 1976 より引用)

胆道閉鎖症の重症度分類 (表 1-1)

軽快者：胆道閉鎖症に起因する症状・所見がなく、治療を必要としない状態

重症度1：胆道閉鎖症に起因する症状・所見があり治療を要するが、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態

重症度2：胆道閉鎖症に起因する症状・所見のため、治療を要し、これによる身体活動の制限や介護を要する状態で、病状が可逆的またはその進行が緩やかであるが、将来的に肝移植を考慮する必要がある状態

重症度3：胆道閉鎖症に起因する症状・所見、もしくは著しく QOL 低下を来す続発症により生命に危険が及んでいる状態、または早期に肝移植が必要な状態

表 1-1

因子/重症度	軽快者	重症度1	重症度2	重症度3
胆汁うっ滞	－	1+		
胆道感染	－	1+	2+	3+
門脈圧亢進症	－	1+	2+	3+
身体活動制限	－	1+	2+	3+
関連病態	－	1+	2+	3+
肝機能障害	－	1+	2+	3+

- 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する。
- 胆汁うっ滞については、あれば重症度1以上。重症度2以上かどうかは他の5項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在は必要とはしない。

黄疸消失

本ガイドラインでは胆道閉鎖症術後の黄疸消失は、日本胆道閉鎖症研究会の全国登録事業に基づいて、各施設の総ビリルビン値の正常値を下回った場合に、黄疸消失したと定義する。

胆管炎

胆管内に急性炎症が発症した病態である。その診断基準としては指定難病の胆管炎診断基準がある (表 1-2)。この診断基準は急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2013 に準拠しつつ、胆道閉鎖症の病態に適合するように厚生労働科学研究班の研究で作成されたものである。本ガイドラインでは胆管炎の診断基準としてをこの診断基準を用いる。

表 1-2

急性胆管炎診断基準

A. 全身の炎症所見			
A-1. 発熱(悪寒戦慄を伴うこともある)			
A-2. 血液検査: 炎症反応所見			
B. 胆汁うっ滞所見			
B-1. 黄疸の出現または増悪			
B-2. 血液検査: 肝機能検査異常			
確診 A、Bすべての所見を認めるもの 疑診 A、Bのいずれかを認めるもの			
注 A-2: 白血球数の異常、血清CRP値の上昇、他の炎症を示唆する所見 B-2: 血清ALP, γ -GTP (GGT), ASTとALTの上昇 ALP: alkaline phosphatase, γ -GTP (GGT): γ -glutamyltransferase AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase			
域 値	A-1:	発熱	BT>38℃
	A-2:	炎症所見	WBC ($\times 1,000/\mu\text{l}$)
			CRP (mg/dl)
	B-1:	黄疸	T-Bil ≥ 2 (mg/dl)
	B-2:	肝機能検査異常	ALP (IU)
			γ -GTP (IU)
			AST (IU)
			ALT (IU)

*STD (standard): 各症例の平時のデータ

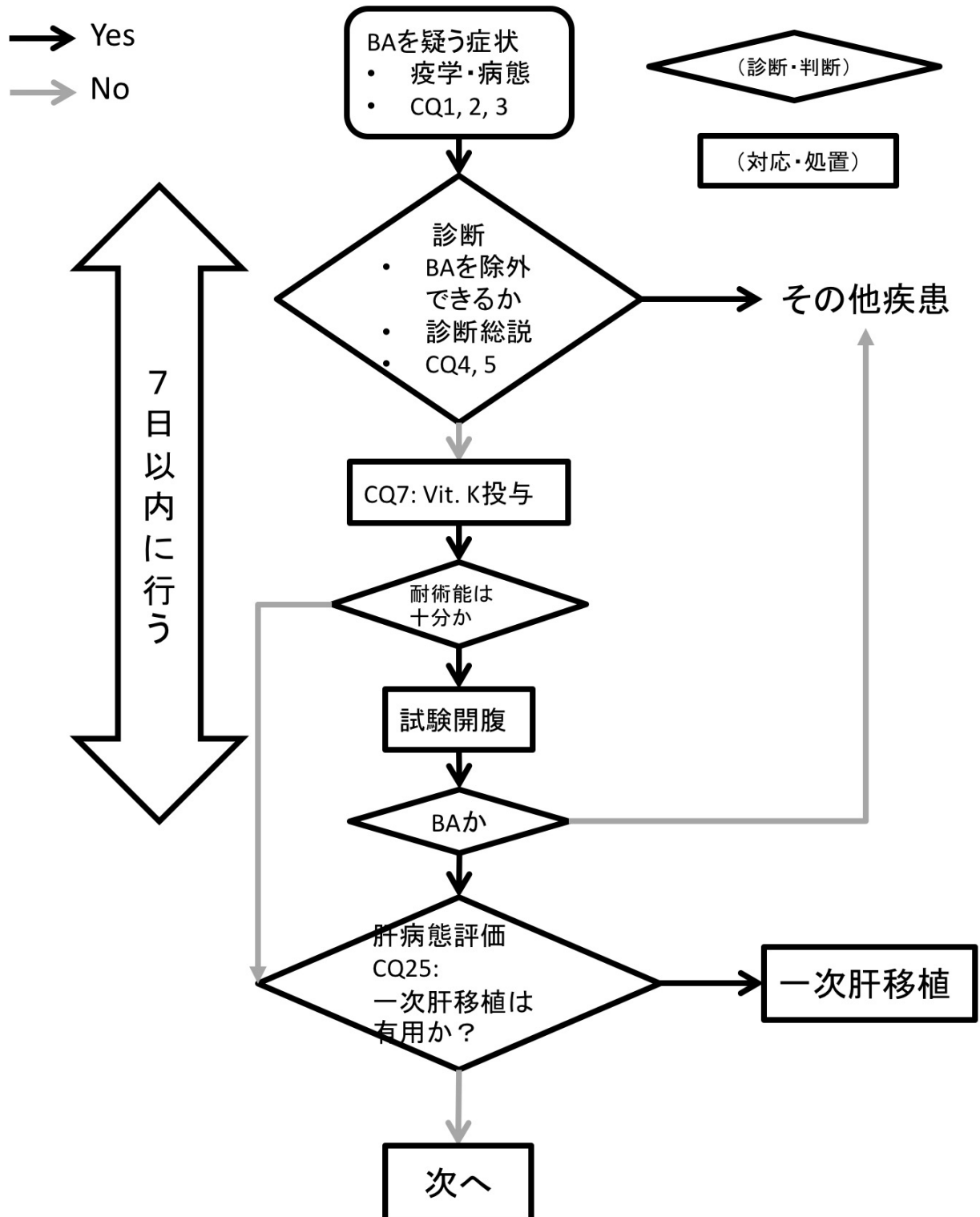
胆管炎の重症度分類

難病の重症度分類

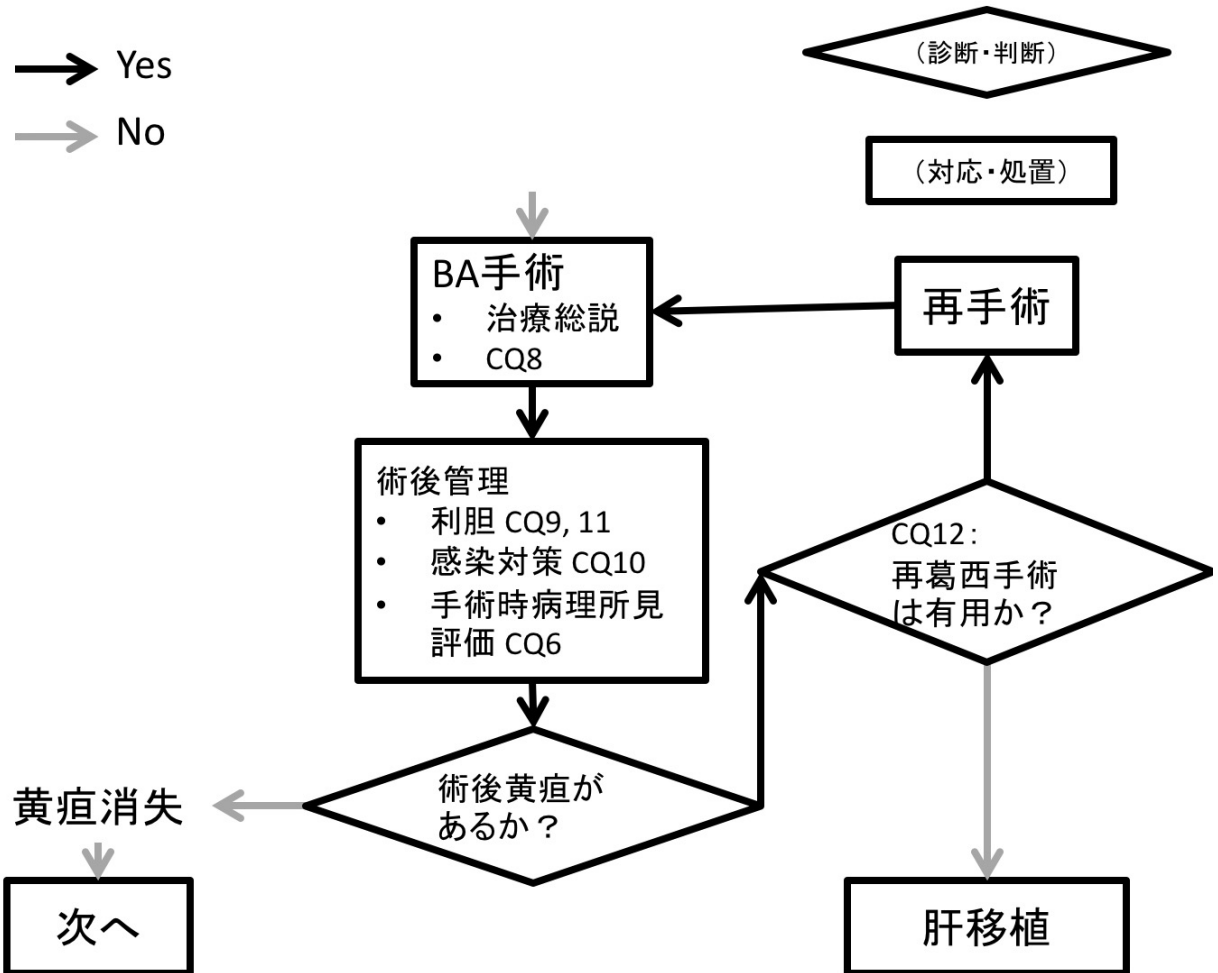
- 1+. 過去1年以内に胆管炎を一回以上発症し、その入院加療期間が一か月未満のもの
- 2+. 過去1年以内に胆管炎による入院加療期間が一か月以上半年未満のもの
- 3+. 過去1年以内に胆管炎による入院加療期間が半年以上のもの、あるいは重症敗血症を合併した場合

第3節 診療アルゴリズム

胆道閉鎖症診断フローチャート

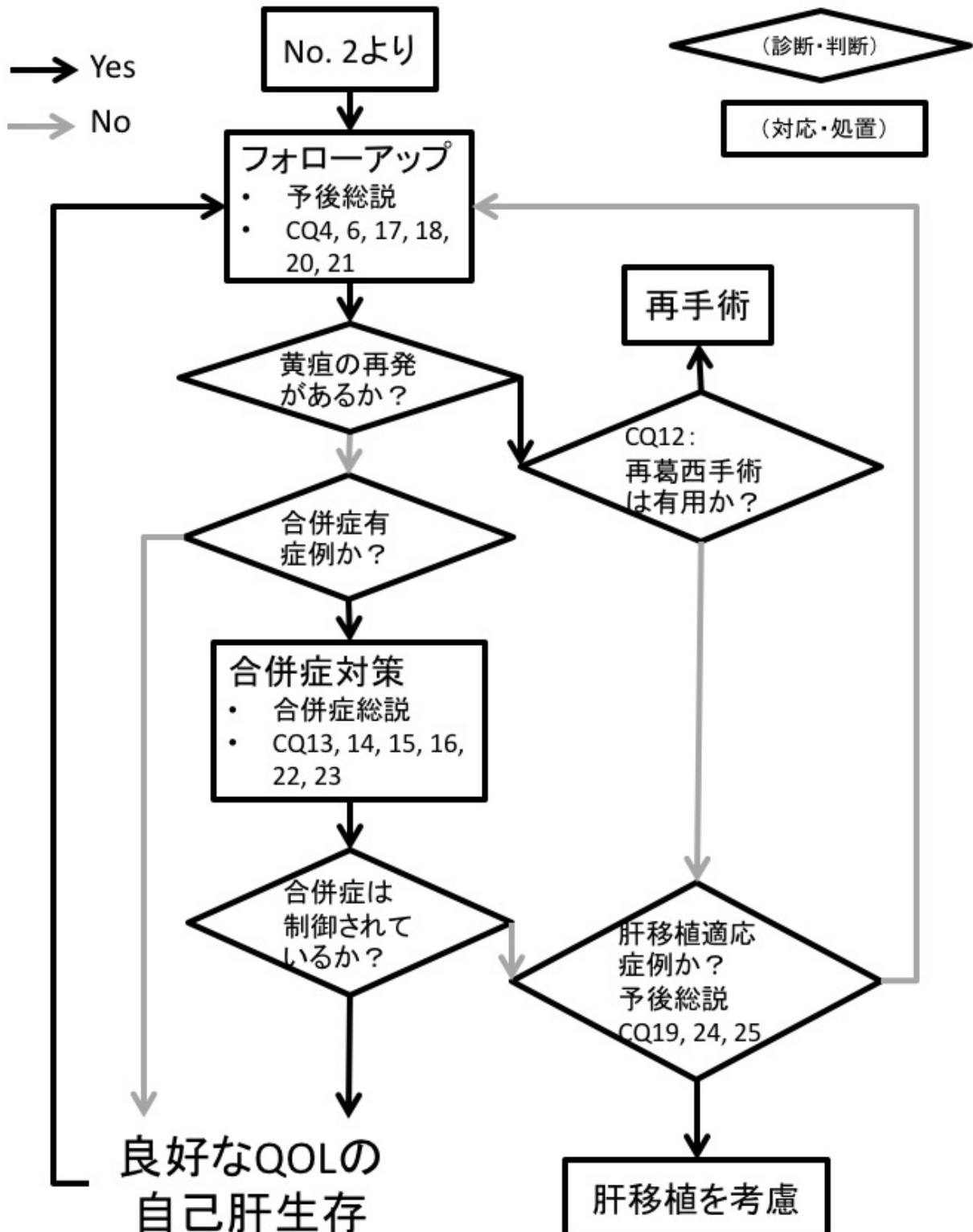


BA: 胆道閉鎖症



BA: 胆道閉鎖症

No. 3



BA: 胆道閉鎖症

第2章 作成組織・作成過程

第1節 作成組織

第1項 作成主体

本ガイドラインの作成主体は日本胆道閉鎖症研究会ならびに厚生労働科学研究事業「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」班である。

また本ガイドラインは日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児放射線学会、日本肝移植研究会、日本小児肝臓研究会からの作成協力を得て作成された。

第2項 ガイドライン統括委員会（五十音順・敬称略、所属は2016年7月1日現在）

安藤 久實（愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・小児外科）

猪股裕紀洋（熊本大学大学院小児外科学・移植外科学分野）

岩中 督（埼玉県立小児医療センター）

黒田 達夫（慶應義塾大学医学部外科学(小児外科)）

仁尾 正記（東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野）

松井 陽（聖路加国際大学・看護学部（小児科学・小児肝臓学））

吉田 雅博（化学療法研究所附属病院・人工透析・一般外科）

第3項 ガイドライン作成グループ（五十音順・敬称略、所属は2016年7月1日現在）

秋山 卓士（広島市立広島市民病院小児外科）；合併症

虻川 大樹（宮城県立こども病院総合診療科）；診断

安藤 久實（愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・小児外科）；治療

乾 あやの（済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科）；疫学

猪股裕紀洋（熊本大学大学院小児外科学・移植外科学分野）；予後

岩中 督（埼玉県立小児医療センター）；診断

牛島 高介（久留米大学医療センター小児科）；合併症

大畠 雅之（高知大学医学部附属病院外科（小児外科））；診断

笠原 群生（国立成育医療研究センター臓器移植センター）；予後

金森 豊（国立成育医療研究センター外科）；合併症

北川 博昭（聖マリアンナ医科大学外科学小児外科）；疫学

工藤豊一郎（水戸済生会総合病院小児科）；診断

窪田 正幸（新潟大学医歯学総合研究科小児外科学分野）；診断

黒岩 実（東邦大学医療センター大森病院小児外科）；合併症

黒田 達夫（慶應義塾大学医学部外科学(小児外科)）；合併症
 河野 美幸（金沢医科大学外科学小児外科）；疫学
 越永 従道（日本大学医学部小児外科）；治療
 古村 眞（埼玉医科大学病院小児外科）；合併症
 新開 真人（神奈川県立こども医療センター外科）；予後
 鈴木 達也（藤田保健衛生大学医学部小児外科学講座）；予後
 田口 智章（九州大学大学院医学研究院小児外科学分野）；治療
 田尻 達郎（京都府立医科大学大学院小児外科学）；病態
 中野美和子（さいたま市立病院小児外科）；予後
 仁尾 正記（東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野）；疫学
 野坂 俊介（国立成育医療研究センター放射線診療部）；診断
 橋本 俊（名古屋市立大学大学院医学研究科病態医科学）；予後
 濱田 吉則（関西医科大学小児外科）；合併症
 前田 貢作（神戸大学大学院医学研究科小児外科学）；治療
 増本 幸二（筑波大学医学医療系小児外科）；予後
 松井 陽（聖路加国際大学・看護学部（小児科学・小児肝臓学））；病態
 松藤 凡（聖路加国際大学・聖路加国際病院小児外科）；治療
 水田 耕一（自治医科大学移植外科）；予後
 連 利博（茨城県立こども病院）；病態
 八木 実（久留米大学医学部外科学講座小児外科学部門）；病態
 山高 篤行（順天堂大学小児外科）；治療
 吉田 英生（千葉大学大学院小児外科学）；診断

第4項 システマティックレビューチーム五十音順・敬称略、所属は2016年7月1日現在)

石毛 崇（群馬大学大学院医学系研究科小児科学）；治療
 伊藤 玲子（国立成育医療研究センター総合診療部）；診断
 乾 あやの（済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科）；疫学
 岡田 忠雄（北海道教育大学教育学部札幌校養護教育専攻医科学看護学分野）；治療
 工藤豊一郎（水戸済生会総合病院小児科）；診断
 窪田 満（国立成育医療研究センター総合診療部）；合併症
 熊谷 秀規（自治医科大学小児科）；合併症
 小森 広嗣（東京都立小児総合医療センター外科）；診断
 近藤 宏樹（近畿大学奈良病院小児科）；合併症
 齋藤 武（千葉大学大学院小児外科学）；病態

阪本 靖介（国立成育医療研究センター臓器移植センター）；予後
佐々木隆士（兵庫医科大学外科学小児講座小児外科）；合併症
佐々木英之（東北大学病院小児外科）；疫学
眞田 幸弘（自治医科大学移植外科）；予後
杉浦 時雄（名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野）；治療
鈴木 光幸（順天堂大学医学部小児科）；治療
田井中貴久（名古屋大学大学院医学系研究科小児外科）；治療
田中 拓（東北大学病院小児外科）；診断
谷川 健（公立八女総合病院病理診断科）；診断
藤代 準（東京大学大学院医学系研究科小児外科）；合併症
別所 一彦（大阪大学小児科）；病態
松浦 俊治（九州大学大学院医学研究院小児外科学分野）；合併症
水落 建輝（久留米大学医学部小児科学講座）；予後
村上 潤（鳥取大学医学部周産期・小児医学）；合併症
柳 忠宏（久留米大学病院小児科）；予後
横井 暁子（兵庫県立こども病院外科）；治療

第5項 外部評価委員会（五十音順・敬称略、所属は2016年7月1日現在）

福澤 正洋（大阪大学）
山城雄一郎（順天堂大学大学院プロバイオティクス研究講座）
中山 健夫（京都大学大学院医学研究科社会医学系専攻 健康情報学分野）
竹内 公一（胆道閉鎖症のこどもを守る会）

第6項 ガイドライン作成事務局

本ガイドラインの作成事務局は日本胆道閉鎖症研究会事務局内に設置された。

第2節 作成経過

第1項 作成方針

本診療ガイドライン作成にあたって重視した全体的な方針を以下に記載する。

1. Mindsによる「診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠する。
2. 利益相反（COI）に配慮した透明性の高いガイドラインを作成する。
3. 臨床現場の需要に即した clinical question (CQ)を掲げる。
4. 現段階におけるエビデンスを公平な立場から評価し、コンセンサスの形成により結論を導き出す（evidence based consensus guideline）。

第2項 使用上の注意

本ガイドラインは、それぞれのエビデンスの研究デザインを明示するとともに研究の質を評価した上で、質の高いエビデンスを重視した。しかし胆道閉鎖症が希少疾患であることより、全てのクリニカルクエスチョンに対して、決して

良質なエビデンスを得ることができない場合も存在していた。そのような臨床課題では今後のさらなる検討が必要と考えられた。以上の状況を踏まえて総体としてのエビデンスの質を評価し、日本での医療状況を加味した上で、推奨の強さを決定した。

推奨文は簡潔にまとめられているため、推奨に至る背景を理解するためには解説文を一読することが望ましい。

ガイドラインはあくまで指針である。診療行為を行うにあたり、本ガイドラインは決してその行為を制限する物ではない。実際の診療行為は施設の状況（人員、経験、機器など）や個々の患者の個別性を加味して、最終的な対処法が決定されるべきである。

ガイドライン作成については正確性を保つために万全を期しており、ガイドラインの記述の内容については、ガイドライン作成ならびに評価に関する委員が責任を負うものとする。一方で利用者がガイドラインの情報を利用することにより何らかの不利益が生じたとしても、ガイドライン作成ならびに評価に関する委員は一切責任を負わない。診療結果に対する責任は、直接の治療担当者に帰属すべきものであり、ガイドライン作成ならびに評価に関する委員は責任を負わない。

また、本ガイドラインを医事紛争や医療訴訟の資料として用いることは、本来の目的から逸脱するものである。

本ガイドラインの有効期限は原則公開から 5 年とし、下記団体を中心として 5 年以内に改訂を行う予定である。

第 3 項 利益相反

ガイドライン作成責任者、作成ならびに評価委員は全員、利益相反に関する申告を行い、全員、本ガイドライン作成に関して該当なしと判定された。

第 4 項 患者の意向の組み入れ

患者の意向をガイドライン作成に組み入れるために、外部評価委員会に胆道閉鎖症の患者会の代表に参加してもらい、意見を頂戴した。

第 5 項 作成資金

厚生労働科学研究事業「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 年から 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 年）

日本胆道閉鎖症研究会 一般会計

第 6 項 作成工程

準備

委員会の開催など、実施事項、実施結果、問題点などについて記載する。

2013 年 11 月 15 日の日本胆道閉鎖症研究会幹事会で胆道閉鎖症診療ガイドライン作成が決定され、日本胆道閉鎖症研究会幹事会の元にガイドライン作成 WG が組織された。

2013 年 11 月 22 日に第 1 回ガイドライン WG が開催されガイドライン作成組織の素案とガイドライン作成の基本方針が決定された。

2014 年 4 月 5 日に第 1 回ガイドライン統括委員会が開催された。

スコープ

ガイドライン統括委員会が中心となり 2014 年 2 月よりスコープの作成に着手して、同年 5 月 11 日にスコープを策定した。

策定されたスコープをもとに同年 7 月までにガイドライン作成グループにより各分野の CQ 案が策定された。

CQ を作成する際には重要臨床課題から P (patients: 介入対象) ,I (interventions: 検討する介入) /C (comparisons: 比較検討の介入), O (outcomes: アウトカム (転帰事象)) を抽出した。このときに抽出されたアウトカムについてはガイドライン作成グループの担当者により相対的な重要性を評価して、システマティックレビューを行う際に検索対象とする「重要・重大とされるアウトカム」を選定した。

この策定された CQ 案によるプレ検索を実施した。2014 年 10 月から 2015 年 2 月までの第 1 回から第 3 回のシステマティックレビューミーティングを中心にプレ検索されたレビューの結果を踏まえて、2015 年 2 月から 5 月にかけてガイドライン作成グループによる CQ の改定作業が行われて CQ の確定を見た。

システマティックレビュー

まず下記の第 1 回から第 3 回のシステマティックレビューミーティングを開催した。

2014 年 10 月 10 日 第 1 回システマティックレビューチームミーティング

2014 年 12 月 27 日 第 2 回システマティックレビューチームミーティング

2015 年 2 月 7 日 第 3 回システマティックレビューチームミーティング

この 3 回のミーティングでシステマティックレビューを行う際の留意点と CQ 作成の経緯などを事務局より説明して、共通の認識のもとで作業を行う基盤を整えた。その後にシステマティックレビューの作業を進めた。

ついで

2015 年 7 月 19 日 第 4 回システマティックレビューチームミーティング

2015 年 8 月 22 日 第 5 回システマティックレビューチームミーティング

の2回の会合でシステマティックレビューの結果をシステマティックレビュー委員およびガイドライン統括委員の参加の下に発表して、その結果を確定させた。

推奨作成

2015年10月12日に第2回ガイドライン作成グループ会議を開催して推奨草案および解説に対して Delphi 法による推奨案を作成した（総意形成）。

さらに2015年11月7日に東京で岩中督会長（当時）が主催した第42回日本胆道閉鎖症研究会で特別企画「エビデンスに基づいた胆道閉鎖症診療ガイドラインの作成に向けて」ではじめて推奨草案が発表され、議論が行われた。この時の推奨草案を元に解説文の作成を行った。

その後、一般に広く受け入れられる推奨草案にするために、日本胆道閉鎖症研究会のホームページに推奨草案を掲載し、パブリックコメントを求めた。

（2016年9月12日から10月12日）

【会議日程と概要】

2015年10月12日10時から17時の日程で開催された第2回ガイドライン作成グループ会議により、推奨文、推奨度、エビデンスの強さなどを Delphi 法により決定した。この第2回ガイドライン作成グループ会議は36名のガイドライン作成グループの構成メンバーのうちの32名と吉田雅博統括委員の計33名が参加して行われた。

その後2016年2月6日、4月2日にガイドライン統括委員会を開催して、ガイドライン作成グループで作成されている解説文の確認と外部評価後の確認、公開に至るまでの作業工程を確認した。

最終化

パブリックコメントに寄せられたご意見について、本診療ガイドライン作成グループにおいて内容を吟味した後に、回答をした。その他、外部評価委員による外部評価を受けた後に改訂を行い、最終的に作成主体としての最終化を行った。（2016年12月12日から2017年1月31日）

公開

ガイドライン作成事務局である日本胆道閉鎖症研究会のホームページで公開する。また Minds に最終版を提出し、承諾が得られれば Minds のホームページに公開予定である。

改訂

本ガイドラインの有効期限は原則公開から5年とし、現在の厚生労働科学研究事業ならびに日本胆道閉鎖症研究会を中心として5年以内に改訂を行う予定である。

改訂のための評価のために、ガイドライン作成前に日本胆道閉鎖症研究会の施設会員に対して胆道閉鎖症の治療の現況アンケート調査を 2015 年に実施した。本ガイドライン公開後にはガイドライン作成の効用を評価するために改めて診療についてのアンケート調査を実施して、その変化を評価して、次の改訂を行う際の資料とする予定である。

第 3 節 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

タイトル

胆道閉鎖症診療ガイドライン

目的

胆道閉鎖症の早期発見のための適切な診断について明らかにし、最適な手術的治療および薬物治療や医療者の介入により、胆道閉鎖症患者の良好な QOL と予後を得る事を目指す

トピック

胆道閉鎖症の診断と治療

対象

日本人の胆道閉鎖症が疑われる新生児・乳児あるいは胆道閉鎖症の診断が確定した患者

想定される利用者、利用施設

医療者（診断に関しては新生児から乳児期早期の対応に当たる医療関係者、胆道閉鎖症の診断がついた後の治療については専門機関に従事する医療関係者を対象とする）

既存のガイドラインとの関係

TG13、肝硬変診療ガイドライン、膵・胆管合流異常診療ガイドライン、原発性胆汁性肝硬変の診療ガイドラインなどから、胆道閉鎖症の診療と関連のある領域を参照する

重要臨床課題

早期診断

胆道閉鎖症の予後向上のためには、早期発見が重要であるが、適切な診断方法は検討・普及していない。早期診断の方法について明らかにし、その普及を促進する。

葛西手術の成績向上

胆道閉鎖症の治療は、現在、葛西手術が唯一の治療方法であるが、治療成績は良好とはいえない。成績向上のための術前管理、術式、術後管理、再手術について推奨診療を提示する。

良好な長期 QOL 獲得

胆道閉鎖症の長期経過例には、肝硬変、肝癌、肝不全等の合併症の発症頻度が高く、いまだに予後不良である。肝移植の適応を含め、良好な長期 QOL 獲得のための推奨診療を提示する。

ガイドラインがカバーする範囲

胆道閉鎖症が疑われる新生児・乳児期早期の黄疸症例ならびに自己肝生存している胆道閉鎖症症例。肝移植については適応についてはカバーするが、移植の手術手技や管理、合併症についてはカバーしない。

第4節 システマティックレビューに関する事項

実施スケジュール

エビデンスの検索

検索するデータベースは PubMed と医学中央雑誌とする。検索を行う時期は 2014 年 7 月とする。ヒトを対象とした臨床研究として、検索式としてはキーワードとして基本的に PubMed では「biliary atresia」で「English」「Japanese」で制限を加え、医学中央雑誌では「胆道閉鎖症」を含み会議録を除くものとする。一部必要と考えられる場合には上記キーワードを含まない検索を行う場合やハンドサーチによる文献収集もあり得る。検索結果は各 CQ に詳記した。

文献の選択基準、除外基準

文献選択は一次スクリーニング、二次スクリーニングを経て実施した。

一次スクリーニングについて

SR チーム 2 名が独立して一次スクリーニングを行った。一次スクリーニングではタイトル、アブストラクトから CQ に合致しないものを除外した。2 名の結果を照合して、二次スクリーニング用のデータセットを作成した。

二次スクリーニングについて

二次スクリーニング用のデータセットの論文をフルテキストで読み、CQ に合致しないものを除外した。

選択基準について

複数の論文が存在する場合に、分析的疫学研究以上のスタディデザイン論文を選択した。分析的疫学研究以上の論文が検索し得なかった場合には、必要に応じて記述研究や専門家の意見を採用した。既存の診療ガイドラインは CQ との関連性に応じて適宜採用した。

除外基準について

動物実験の報告や、遺伝子に関する論文は除外した。

エビデンスの評価と統合の方法

まず胆道閉鎖症の診断、治療に関わる各クリニカルクエスチョンが含む、重要、重大なアウトカムを提示した。次いで、このアウトカムを結果に含む論文を研

究デザインでグループ分けして用いた。

収集されたエビデンスを **Minds** 診療ガイドライン作成マニュアル ver. 1.1 の手法を用いて評価した。

STEP 1：個々のエビデンスの評価

アウトカムごとにまとめられた個々の論文について、分析疫学研究以上のエビデンスについては研究デザイン毎にバイアスリスク、非直接性を評価し、対象人数を抽出した。

記述研究については構造化抄録を作成した。

STEP 2：エビデンス総体とエビデンス総体の総括

アウトカム毎にエビデンス総体を評価した。研究デザイン毎に **Minds** 診療ガイドライン作成マニュアル ver. 1.1 の手法を用いて評価を実施した。

エビデンス総体をアウトカム横断的に統合し、**CQ** に対する「エビデンス総体の総括」の強さを決定した。

第 5 節 推奨決定から最終化、導入方針まで

推奨作成の基本方針

第1項 スケジュール

1. 診療ガイドライン作成に先立ちスコープ作成を行った。推奨の強さを決めるためのガイドライン作成グループを組織した
2. 各クリニカルクエスチョンの担当者は、システマティックレビューの作業によって得られた結果をもとに、診療の推奨文章の案を作成、提示した。
3. ガイドラインパネルはこれら 4 項目の集計結果を総合して評価した。さらに日本の医療状況を加味して協議をした。

第2項 コンセンサス形成の具体的方法

1. 基本的に **Delphi** 法を用い、70%以上の賛成をもって決定とした 1 回目で結論が集約できないときは、各結果を公表した上で、2 回、3 回と投票を繰り返した。

第3項 推奨作成の際に考慮する因子

1. エビデンスの確かさ
アウトカム全般の全体的なエビデンスが強いほど推奨は「強い」とされる可能性が高くなる。逆に全体的なエビデンスが弱いほど推奨は「弱い」とされる可能性が高くなる。
2. 患者の価値観や意向・希望
価値観や意向・希望に確実性（一貫性）があるほど「強い」とされる可能性が高い。
3. 患者にとっての利益と害

望ましい効果（益）と望ましくない効果（コストを含まない害）の差が大きいほど推奨が強くなる可能性が高い。逆に正味の益が小さいほど、あるいは有害事象が大きいほど推奨が「弱い」とされる可能性が高い。

4. コスト評価

コストに見合った利益があることが明らかであるほど推奨が「強い」とされる可能性が高くなる。

第4項 推奨を文章で表現する際に準拠するルール

1. その結果を踏まえて、前述と同様な **Delphi** 法を用いて、表に示す「推奨の強さ」を決定し、本文中の囲み内に明瞭に表記した。ただし、投票を何度繰り返しても、70%以上の同意が得られない場合には、「推奨できず」とした。

第5項 推奨の強さを表現する基準

1. エビデンスの強さ（表 2-1）

表 2-1：エビデンスの強さ	
A (強)	効果の推定値に強く確信がある
B (中)	効果の推定値に中程度の確信がある
C (弱)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D (とても弱い)	効果推定値がほとんど確信できない

2. 推奨の強さの記載方法

推奨の強さ「1」：強く推奨する

推奨の強さ「2」：弱く推奨する（提案する）

推奨の強さ「なし」：明確な推奨ができない

一致率：前記の推奨作成に際して開催された第 2 回ガイドライン作成グループ会議での **Delphi** 法により、担当者の作成した推奨文・推奨度の素案に対して、パネルが賛成した割合を「一致率」と定義して、推奨の強さに付記した。

第6項 最終化

外部評価は外部評価委員によりなされる。

具体的には平成 27 年 11 月 7 日に開催された第 42 回日本胆道閉鎖症研究会の特別企画のなかでそれまでの進捗状況を逐次報告し、コメントを求めた。また平成 28 年 9 月 12 日から 1 ヶ月にわたって日本胆道閉鎖症研究会ホームページにてコメントを求めた。

さらに 14 ページに記した外部評価委員の評価を考慮して最終的に作成主体としての最終化を行った。

第 7 項 本ガイドライン普及推進の工夫

1. 本ガイドラインを書籍として発刊し、作成主体である日本胆道閉鎖症研究会のウェブサイトに掲載予定である。また Minds（公益財団法人日本医療機能評価機構）の審査を受けてウェブサイトへの掲載を目指す予定である。
2. ガイドラインの英文化を行い、国際学術誌への掲載を目指すことで、本ガイドラインを本邦のみならず、全世界へ発信する予定である。

第 8 項 編集の独立性

1. 経済的利益相反
 - (ア) 本ガイドラインの作成主体の一つである厚生労働科学研究としての経済的利益相反の管理を行った。
 - (イ) 上記を踏まえて、改めてガイドライン作成責任者、作成ならびに評価委員は全員、利益相反に関する申告を行い、全員、本ガイドライン作成に関して該当なしと判定された。
2. 学術的利益相反
 - (ア) 推奨決定を行った第 2 回ガイドライン作成グループ会議において、学術的利益相反について改めて確認を行い、各クリニカルクエスション毎に学術的利益相反ありと申告した参加者は、該当するクリニカルクエスションについては推奨の決定に関与しなかった。

第3章 スコープ

第1節 胆道閉鎖症の基本的特徴

第1項 臨床的特徴

1. 定義

新生児または乳児早期に発症する原因不明の硬化性炎症により肝外胆管が閉塞し、肝から十二指腸への胆汁排泄の途絶を来す肝胆道疾患である。

2. 分類

分類としては臨床像による分類と閉塞部位による分類がある。

臨床像による分類としては Davenport ら¹⁾ が提唱した多脾、無脾、内臓錯位、十二指腸前門脈、下大静脈欠損、腸回転異常などを伴うもの (biliary atresia splenic malformation (BASM) syndrome) を含めた① 症候性、② 嚢胞性²⁾、③ cytomegalovirus (CMV) 関連、④ 孤発性という4型の分類³⁾や、発症時期で① 胎児型（出生前型、胎児型）と② 周産期型（後天型）を区別する分類がある⁴⁾。

かつては欧米を中心に **correctable** (吻合可能型)、**non-correctable** (吻合不能型) が用いられたが、わが国では日本胆道閉鎖症研究会が定めた病型分類が広く用いられている。この病型分類では肝外胆管の閉塞部位により3つの基本型に分類され、基本型とともに下部胆管分類、肝門部胆管分類として詳細な形態が分類される⁵⁾。(図3-1)

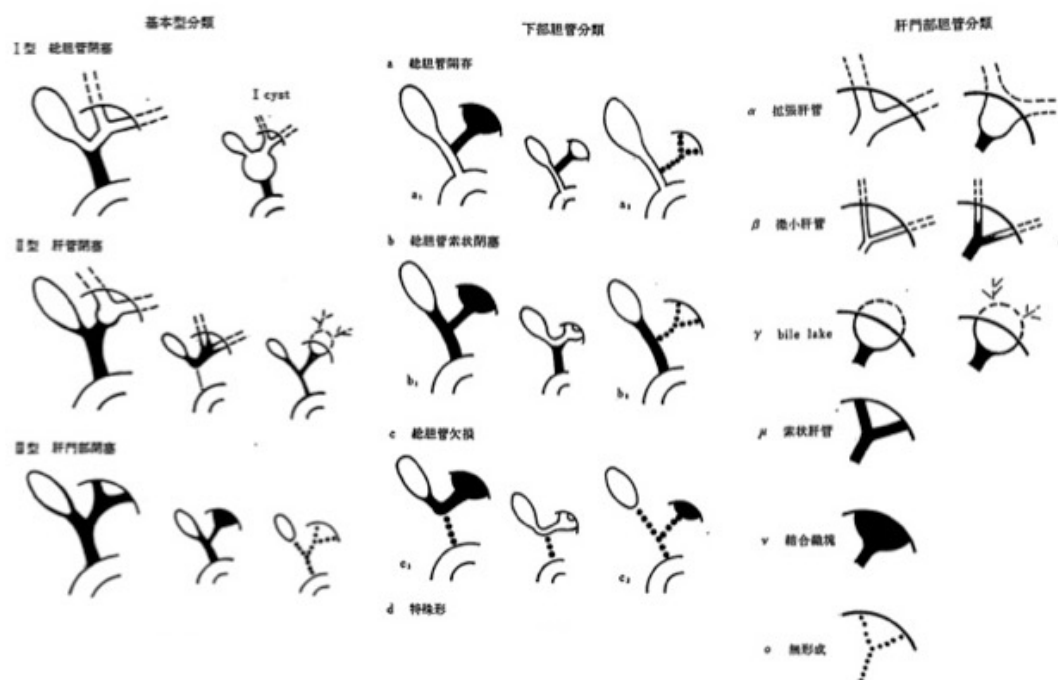


図 3-1 胆道閉鎖症病型分類（日本小児外科学会雑誌第 12 巻 2 号 pp327-331, 1976 より引用）

病型につき言及した近年の大規模な報告は 5 報あり、日本⁶⁾、アメリカ⁷⁾、イギリス⁸⁾、オランダ⁹⁾、フランス¹⁰⁾から報告されている。

本邦の病型分類に準じた 4 報について表 3 に示す。

● 表 3-1：基本型分類

	登録数	I 型		II 型	III 型	参考文献
		I 型	I cyst 型			
日本	2900	3.8 %	8 %	2 %	85.2 %	6)
アメリカ	244	10.2 %		7.4 %	80.7 %	7)
イギリス	424	2 %		1.4 %	95.8 %	8)
オランダ	214	6.5 %		12.6 %	80.4 %	9)

● 表 3-2：下部胆管分類

	a		b		c		d	参考文献
	a1	a2	b1	b2	c1	c2		
日本	12.6 %	3.5 %	58.7 %	3 %	9.1 %	2.8 %	4.2 %	6)
アメリカ	20.1 %		45.9 %		24.6 %		4.1 %	7)

● 表 3-3：肝門部分類

	α	β	γ	μ	ν	σ	参考文献
日本	3 %	4.9 %	5.1 %	11.3 %	66.8 %	3.5 %	6)
アメリカ	0 %	2.9 %	2.5 %	7.4 %	78.7 %	7 %	7)

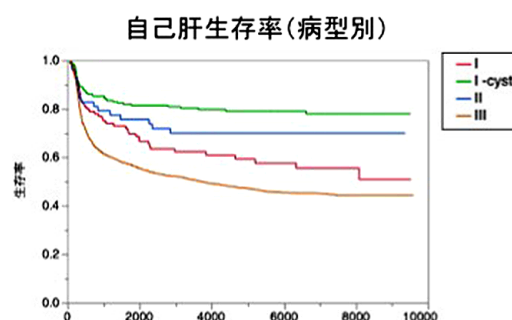
一方、フランスの分類は type 1(総胆管限局閉塞), type 2(肝門部嚢胞とこれと連結する異形成肝内胆管), type3(胆嚢・胆嚢管・総胆管開存), type4 (肝外胆管完全閉塞)であり、各 2.2%, 7.6%, 17.1%, 73.0%である。

フランスの type 1は研究会病型分類の I 型、type 2 は II 型、type 3 と 4 が III型でそれぞれ subtype a、subtype b に一致する¹⁰⁾。

いずれにしても肝門部が結合織に置換されて肝門部閉塞を示す型が最も多いが、様々な閉塞パターンがあることを念頭において、診断することが重要である。

また、病型は黄疸消失率や自己肝生存率と関連し、肝

門部閉塞型 (III 型)が最も重篤である。(図 3-2)



type	1年	5年	10年	20年
I	85.3%	69.8%	62.2%	55.4%
I-cyst	89.1%	81.5%	79.7%	78.0%
II	84.5%	75.6%	70.0%	70.0%
III	78.1%	56.3%	50.1%	44.6%

図 3-2：病型と自己肝生存率（文献 6 より）

3. 病理・病態生理

肝門部および肝外胆管索状組織、そして肝内胆管は種々の程度の線維性変化ないし癒痕形成により破壊され閉塞する。

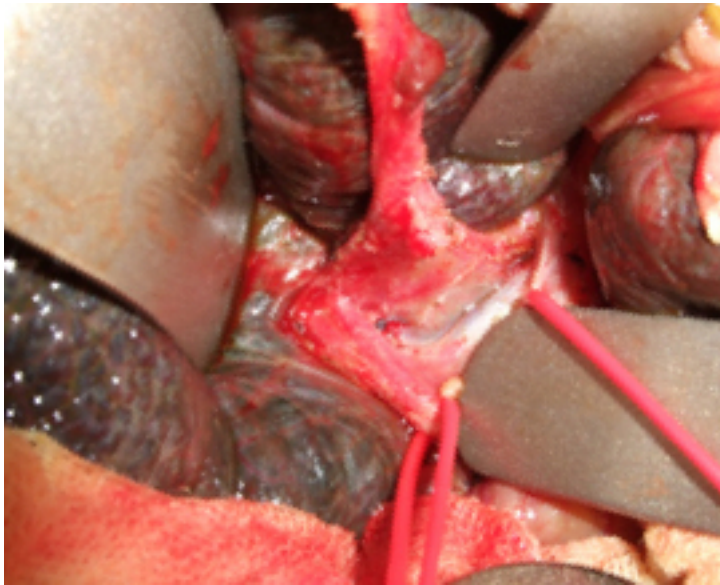


図 3-3 胆道閉鎖症外観
肝門部胆管は結合組織塊に置換されている。また肝臓は暗赤色であり、表面は結節状に変化している。

肝では著明な胆汁うっ滞、巨細胞変性と浮腫、炎症性細胞浸潤、アポトーシスを示す好酸体、線維芽細胞の活性化と線維組織の増加による門脈域の拡大を認める。門脈域周囲には多数の増生胆管を認める^{11, 12)}。(図 3-4)

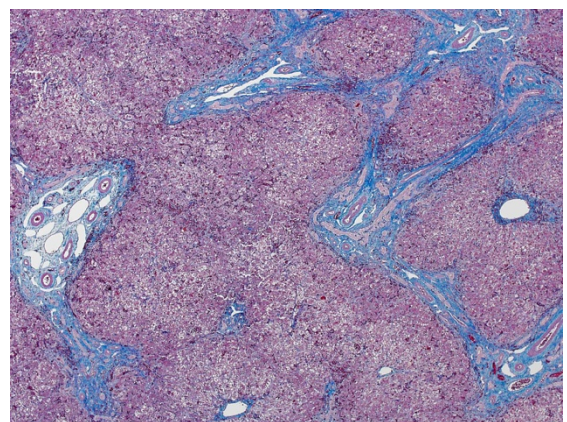
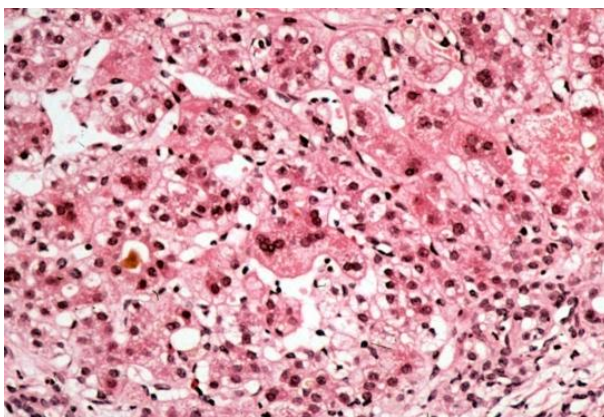


図 3-4 胆道閉鎖症 肝組織

門脈域は線維性拡大を認め、増生胆管が認められる。小葉構造は乱れ、空胞化、巨細胞変性、胆汁栓などを認める。

胆汁うっ滞が解除されなければ、やがて胆汁性肝硬変から肝不全へと進行し、全例死に至る。手術時日齢が遅くなるほど肝炎様所見およびリンパ球浸潤が目立たなくなる一方で、線維化が著明となる。

4. 病因

病因としては環境因子、多因子遺伝または epigenetics (DNA の配列変化によらない遺伝子発現を制御・伝達するシステム)

の関与が示唆される。以下にこれまでに提唱された病因を列挙する。

1) 胆道形成異常説

Ductal plate は胎生 7 ～8 週頃から形成される肝前駆細胞で、これがリモデリングされて成熟した管状の肝内胆管になる。この過程が何らかの原因で障害され出生後にも残存するというのが ductal plate malformation (DPM) 説^{13, 14)}である。胆道発生関連遺伝子の変異と BA との関連¹⁵⁻¹⁹⁾が調べられているが、未だ因果関係は不明である。一方、動物実験では Sox17²⁰⁾, Hes1²¹⁾, HNF6²²⁾, HNF-1 β ²³⁾, Hhex²⁴⁾ 遺伝子などが、胆道閉鎖症の病因との関連が指摘されている。

2) ウイルス感染説

reovirus^{25, 26)}, rotavirus²⁷⁾, cytomegalovirus²⁸⁾, Epstein-Barr virus²⁹⁾, papillomavirus³⁰⁾などが提唱されているが、因果関係ははっきりしていない³¹⁾。近年、ウイルス感染で生じた胆管障害が契機となり、異常な自己免疫反応が惹起されるという考え方が注目され³²⁾、rhesus rotavirus group A を腹腔内接種するマウス胆道閉鎖症モデル³³⁾による実験が盛んに行われている。

3) 免疫異常説

自然免疫の受容体の一つである Toll-like receptor (TLR) の発現量^{34, 35)} や、胆管上皮細胞の自然免疫応答³⁶⁾の報告があり、宿主の免疫寛容の不成立が持続炎症を惹起する可能性を指摘している。胆道閉鎖症肝の門脈域では細胞性免疫の異常反応^{37, 38)}や、局所の Th1 優位の免疫環境を示唆する報告^{37, 39)}があるが、全身的には Th の偏向はみられない⁴⁰⁾ とするものもある。関連サイトカインの多型性⁴¹⁻⁴⁶⁾や HLA の関与^{47, 48)}も検索されているが一定の見解には達していない。また Th17/Treg 細胞の不均衡⁴⁹⁾や maternal microchimerism が病因に関与している可能性^{50, 51)}も指摘されている。

4) その他の説

遺伝子転写、X 染色体不活化、genome imprinting には DNA のメチル化が関与するが、これは薬剤、toxin、

ウイルス、遺伝子異常でも惹起され得る。ヒト胆道閉鎖症での DNA 低メチル化の病因への関与⁵²⁾が注目される。

genome-wide association study (GWAS)では、胆道閉鎖症の susceptibility に関わる染色体領域として、chromosome 2q37.3⁵³⁾と 10q24.2⁵⁴⁾が報告されている。

このように様々な研究結果が報告されているが、現時点では病因についての一定の見解は得られていない。

5. 臨床症候

胆道閉鎖症全国登録 (JBAR2014)⁶⁾によると、胎児超音波検査で肝門部嚢胞を指摘された例を 4.6%、出生直後の胎便の色調異常を 15.1%に認めている。

胆道閉鎖症の主な症状は、遷延性黄疸、淡黄色（ベージュ色）便、濃黄色尿、肝腫大であるが、すべて揃っていないこともある。黄疸は肉眼で認められる所見だが、発症初期には認めないこともある。出生後しばらくは黄色であった便の色調が次第にうすくなって淡黄色（ベージュ色）になることが少なくない。尿が黄色から褐色になるのはビリルビン尿のためであるが、便の色調の変化より先にこちらに気がつけられる事がある。肝腫大は全例に認める所見であるが、やはり初期には目立たない。最も注意を要する徴候の一つであるビタミン K 吸収障害による病的出血は約 1 割に観察される。出血例の約半数は頭蓋内出血であった。

初期には全身状態が良いことが多い。生後 3～4 か月を過ぎる頃から慢性肝疾患の様相を呈する。すなわち黄疸の増強、体重増加不良、肝脾腫、腹壁血管の怒張、腹水貯留、腹部膨満などが次第に顕著となる。

引用文献

1. Davenport M, Savage M, Mowat AP, Howard ER. Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup. Surgery. 1993 Jun;113(6):662-8.

2. Redkar R, Davenport M, Howard ER. Antenatal diagnosis of congenital anomalies of the biliary tract. *J Pediatr Surg.* 1998 May;33(5):700-4.
3. Davenport M. Biliary atresia: clinical aspects. *Semin Pediatr Surg.* 2012 Aug;21(3):175-84. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.05.010. Review.
4. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, Suchy FJ, Ryckman FC, Perlmutter DH, Sokol RJ. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. *Hepatology.* 1996 Jun;23(6):1682-92. Review.
5. 先天性胆道閉鎖症の新分類法試案. 葛西森夫, 他. *日小外会誌* 12: 327, 1976.
6. 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 2014年集計結果 *日小外会誌* 2106 Vol. 52 p.291-297
7. Superina R, Magee JC, Brandt ML, et al: The anatomic pattern of biliary atresia identified at time of Kasai hepatoportoenterostomy and early postoperative clearance of jaundice are significant predictors of transplant-free survival. *Ann Surg.* 2011 Oct;254(4):577-85.
8. Davenport M, Ong E, Sharif K, et al: Biliary atresia in England and Wales: results of centralization and new benchmark. *J Pediatr Surg.* 2011 Sep;46(9):1689-94.
9. de Vries W, de Langen ZJ, Groen H, et al: Biliary atresia in the Netherlands: outcome of patients diagnosed between 1987 and 2008. *J Pediatr.* 2012
10. Chardot C, Buet C, Serinet MO, et al: Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009. *J Hepatol.* 2013 Jun;58(6):1209-17.
11. Suchy FJ. Biliary Atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts, *Liver Diseases in Children* 4th Ed, 2014
12. Burt AD. Extrahepatic biliary atresia, *MacSween's Pathology of the Liver* 5th Ed, 153-159
13. Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology.* 1992 Oct;16(4):1069-83. Review. No abstract available.
14. Tan CE, Driver M, Howard ER, Moscoso GJ. Extrahepatic biliary atresia: a first-trimester event? Clues from light microscopy and immunohistochemistry. *J Pediatr Surg.* 1994 Jun;29(6):808-14.
15. Kohsaka T, Yuan ZR, Guo SX, Tagawa M, Nakamura A, Nakano M, Kawasaki H, Inomata Y, Tanaka K, Miyauchi J. The significance of human jagged

- 1 mutations detected in severe cases of extrahepatic biliary atresia. *Hepatology*. 2002 Oct;36(4 Pt 1):904-12.
16. Schön P, Tsuchiya K, Lenoir D, Mochizuki T, Guichard C, Takai S, Maiti AK, Nihei H, Weil J, Yokoyama T, Bouvagnet P. Identification, genomic organization, chromosomal mapping and mutation analysis of the human INV gene, the ortholog of a murine gene implicated in left-right axis development and biliary atresia. *Hum Genet*. 2002 Feb;110(2):157-65. Epub 2001 Dec 18.
 17. Davit-Spraul A, Baussan C, Hermeziu B, Bernard O, Jacquemin E. CFC1 gene involvement in biliary atresia with polysplenia syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Jan;46(1):111-2.
 18. Jacquemin E, Cresteil D, Raynaud N, Hadchouel M. CFC1 gene mutation and biliary atresia with polysplenia syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 Mar;34(3):326-7.
 19. Ware SM, Peng J, Zhu L, Fernbach S, Colicos S, Casey B, Towbin J, Belmont JW. Identification and functional analysis of ZIC3 mutations in heterotaxy and related congenital heart defects. *Am J Hum Genet*. 2004 Jan;74(1):93-105. Epub 2003 Dec 16.
 20. Spence JR, Lange AW, Lin SC, Kaestner KH, Lowy AM, Kim I, Whitsett JA, Wells JM. Sox17 regulates organ lineage segregation of ventral foregut progenitor cells. *Dev Cell*. 2009 Jul;17(1):62-74. doi: 10.1016/j.devcel.2009.05.012.
 21. Sumazaki R, Shiojiri N, Isoyama S, Masu M, Keino-Masu K, Osawa M, Nakauchi H, Kageyama R, Matsui A. Conversion of biliary system to pancreatic tissue in Hes1-deficient mice. *Nat Genet*. 2004 Jan;36(1):83-7. Epub 2003 Dec 14.
 22. Clotman F, Lannoy VJ, Reber M, Cereghini S, Cassiman D, Jacquemin P, Roskams T, Rousseau GG, Lemaigre FP. The onecut transcription factor HNF6 is required for normal development of the biliary tract. *Development*. 2002 Apr;129(8):1819-28.
 23. Coffinier C, Gresh L, Fiette L, Tronche F, Schütz G, Babinet C, Pontoglio M, Yaniv M, Barra J. Bile system morphogenesis defects and liver dysfunction upon targeted deletion of HNF1beta. *Development*. 2002 Apr;129(8):1829-38.
 24. Hunter MP, Wilson CM, Jiang X, Cong R, Vasavada H, Kaestner KH, Bogue CW. The homeobox gene Hhex is essential for proper hepatoblast

- differentiation and bile duct morphogenesis. *Dev Biol.* 2007 Aug 15;308(2):355–67. Epub 2007 May 25.
25. Morecki R, Glaser JH, Cho S, Balistreri WF, Horwitz MS. Biliary atresia and reovirus type 3 infection. *N Engl J Med.* 1982 Aug 19;307(8):481–4.
 26. Tyler KL, Sokol RJ, Oberhaus SM, Le M, Karrer FM, Narkewicz MR, Tyson RW, Murphy JR, Low R, Brown WR. Detection of reovirus RNA in hepatobiliary tissues from patients with extrahepatic biliary atresia and choledochal cysts. *Hepatology.* 1998 Jun;27(6):1475–82.
 27. Riepenhoff-Talty M, Gouvea V, Evans MJ, Svensson L, Hoffenberg E, Sokol RJ, Uhnou I, Greenberg SJ, Schäkel K, Zhaori G, Fitzgerald J, Chong S, el-Yousef M, Nemeth A, Brown M, Piccoli D, Hyams J, Ruffin D, Rossi T. Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Infect Dis.* 1996 Jul;174(1):8–15.
 28. Xu Y, Yu J, Zhang R, Yin Y, Ye J, Tan L, Xia H. The perinatal infection of cytomegalovirus is an important etiology for biliary atresia in China. *Clin Pediatr (Phila).* 2012 Feb;51(2):109–13. doi: 10.1177/0009922811406264. Epub 2011 Dec 5.
 29. Fjaer RB, Bruu AL, Nordbø SA. Extrahepatic bile duct atresia and viral involvement. *Pediatr Transplant.* 2005 Feb;9(1):68–73.
 30. Drut R, Drut RM, Gómez MA, Cueto Rúa E, Lojo MM. Presence of human papillomavirus in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998 Nov;27(5):530–5.
 31. Saito T, Terui K, Mitsunaga T, Nakata M, Ono S, Mise N, Yoshida H. Evidence for viral infection as a causative factor of human biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2015 Aug;50(8):1398–404. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.04.006. Epub 2015 Apr 25
 32. Feldman AG, Mack CL. Biliary atresia: cellular dynamics and immune dysregulation. *Semin Pediatr Surg.* 2012 Aug;21(3):192–200. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.05.003. Review.
 33. Petersen C, Biermanns D, Kuske M, Schäkel K, Meyer-Junghänel L, Mildenerberger H. New aspects in a murine model for extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1997 Aug;32(8):1190–5.
 34. Saito T, Hishiki T, Terui K, Mitsunaga T, Terui E, Nakata M, Yoshida H. Toll-like receptor mRNA expression in liver tissue from patients with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Dec;53(6):620–6. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182307c9c.

35. Huang YH, Chou MH, Du YY, Huang CC, Wu CL, Chen CL, Chuang JH. Expression of toll-like receptors and type 1 interferon specific protein MxA in biliary atresia. *Lab Invest*. 2007 Jan;87(1):66-74. Epub 2006 Oct 30.
36. Harada K, Sato Y, Itatsu K, Isse K, Ikeda H, Yasoshima M, Zen Y, Matsui A, Nakanuma Y. Innate immune response to double-stranded RNA in biliary epithelial cells is associated with the pathogenesis of biliary atresia. *Hepatology*. 2007 Oct;46(4):1146-54.
37. Mack CL, Tucker RM, Sokol RJ, Karrer FM, Kotzin BL, Whittington PF, Miller SD. Biliary atresia is associated with CD4+ Th1 cell-mediated portal tract inflammation. *Pediatr Res*. 2004 Jul;56(1):79-87. Epub 2004 May 5.
38. Ahmed AF, Ohtani H, Nio M, Funaki N, Shimaoka S, Nagura H, Ohi R. CD8+ T cells infiltrating into bile ducts in biliary atresia do not appear to function as cytotoxic T cells: a clinicopathological analysis. *J Pathol*. 2001 Mar;193(3):383-9.
39. Bezerra JA, Tiao G, Ryckman FC, Alonso M, Sabla GE, Shneider B, Sokol RJ, Aronow BJ. Genetic induction of proinflammatory immunity in children with biliary atresia. *Lancet*. 2002 Nov 23;360(9346):1653-9.
40. Narayanaswamy B, Gonde C, Tredger JM, Hussain M, Vergani D, Davenport M. Serial circulating markers of inflammation in biliary atresia--evolution of the post-operative inflammatory process. *Hepatology*. 2007 Jul;46(1):180-7.
41. Shih HH, Lin TM, Chuang JH, Eng HL, Juo SH, Huang FC, Chen CL, Chen HL. Promoter polymorphism of the CD14 endotoxin receptor gene is associated with biliary atresia and idiopathic neonatal cholestasis. *Pediatrics*. 2005 Aug;116(2):437-41.
42. Arikan C, Berdeli A, Kilic M, Tumgor G, Yagci RV, Aydogdu S. Polymorphisms of the ICAM-1 gene are associated with biliary atresia. *Dig Dis Sci*. 2008 Jul;53(7):2000-4. doi: 10.1007/s10620-007-9914-1. Epub 2008 Apr 10.
43. Lee HC, Chang TY, Yeung CY, Chan WT, Jiang CB, Chen WF, Chan HW, Liu HF, Lin M, Lee YJ. Association of interferon-gamma gene polymorphisms in Taiwanese children with biliary atresia. *J Clin Immunol*. 2010 Jan;30(1):68-73. doi: 10.1007/s10875-009-9330-8. Epub 2009 Sep 10.
44. Lee HC, Chang TY, Yeung CY, Chan WT, Jiang CB, Chen WF, Chan HW, Yang HW, Lin M, Lee YJ. Genetic variability of interleukin4 gene in Taiwanese

- children with biliary atresia. *Cytokine*. 2012 Mar;57(3):402-5. doi: 10.1016/j.cyto.2011.12.011. Epub 2012 Jan 5
45. Cheng G, Tang CS, Wong EH, Cheng WW, So MT, Miao X, Zhang R, Cui L, Liu X, Ngan ES, Lui VC, Chung PH, Chan IH, Liu J, Zhong W, Xia H, Yu J, Qiu X, Wu XZ, Wang B, Dong X, Tou J, Huang L, Yi B, Ren H, Chan EK, Ye K, O'Reilly PF, Wong KK, Sham PC, Cherny SS, Tam PK, Garcia-Barceló MM. Common genetic variants regulating ADD3 gene expression alter biliary atresia risk. *J Hepatol*. 2013 Dec;59(6):1285-91. doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.021. Epub 2013 Jul 19.
 46. Tsai EA, Grochowski CM, Loomes KM, Bessho K, Hakonarson H, Bezerra JA, Russo PA, Haber BA, Spinner NB, Devoto M. Replication of a GWAS signal in a Caucasian population implicates ADD3 in susceptibility to biliary atresia. *Hum Genet*. 2014 Feb;133(2):235-43. doi: 10.1007/s00439-013-1368-2. Epub 2013 Oct 9
 47. Donaldson PT, Clare M, Constantini PK, Hadzic N, Mieli-Vergani G, Howard E, Kelley D. HLA and cytokine gene polymorphisms in biliary atresia. *Liver*. 2002 Jun;22(3):213-9.
 48. Yuasa T, Tsuji H, Kimura S, Niwa N, Yurugi K, Egawa H, Tanaka K, Maruya E, Saji HO, Asano H, Maekawa T. Human leukocyte antigens in Japanese patients with biliary atresia: retrospective analysis of patients who underwent living donor liver transplantation. *Hum Immunol*. 2005 Mar;66(3):295-300.
 49. Yang Y, Liu YJ, Tang ST, Yang L, Yang J, Cao GQ, Zhang JH, Wang XX, Mao YZ. Elevated Th17 cells accompanied by decreased regulatory T cells and cytokine environment in infants with biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 2013 Dec;29(12):1249-60.
 50. Suskind DL, Rosenthal P, Heyman MB, Kong D, Magrane G, Baxter-Lowe LA, Muench MO. Maternal microchimerism in the livers of patients with biliary atresia. *BMC Gastroenterol*. 2004 Jul 31;4:14.
 51. Muraji T, Hosaka N, Irie N, Yoshida M, Imai Y, Tanaka K, Takada Y, Sakamoto S, Haga H, Ikehara S. Maternal microchimerism in underlying pathogenesis of biliary atresia: quantification and phenotypes of maternal cells in the liver. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):517-21. doi: 10.1542/peds.2007-0568.
 52. Matthews RP, Eauclore SF, Mugnier M, Lorent K, Cui S, Ross MM, Zhang Z, Russo P, Pack M. DNA hypomethylation causes bile duct defects in

- zebrafish and is a distinguishing feature of infantile biliary atresia. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):905–14. doi: 10.1002/hep.24106. Epub 2011 Feb 11.
53. Leyva-Vega M, Gerfen J, Thiel BD, Jurkiewicz D, Rand EB, Pawlowska J, Kaminska D, Russo P, Gai X, Krantz ID, Kamath BM, Hakonarson H, Haber BA, Spinner NB. Genomic alterations in biliary atresia suggest region of potential disease susceptibility in 2q37.3. *Am J Med Genet A*. 2010 Apr;152A(4):886–95. doi: 10.1002/ajmg.a.33332.
 54. Garcia-Barceló MM, Yeung MY, Miao XP, Tang CS, Cheng G, So MT, Ngan ES, Lui VC, Chen Y, Liu XL, Hui KJ, Li L, Guo WH, Sun XB, Tou JF, Chan KW, Wu XZ, Song YQ, Chan D, Cheung K, Chung PH, Wong KK, Sham PC, Cherny SS, Tam PK. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for biliary atresia on 10q24.2. *Hum Mol Genet*. 2010 Jul 15;19(14):2917–25. doi: 10.1093/hmg/ddq196. Epub 2010 May 11.
 55. Matsui A, Kasano Y, Yamauchi Y, Momoya T, Shimada T, Ishikawa T, Abukawa D, Kimura A, Adachi K, Tazuke Y. Direct enzymatic assay of urinary sulfated bile acids to replace serum bilirubin testing for selective screening of neonatal cholestasis. *J Pediatr*. 1996 Aug;129(2):306–8

第2項 疫学的特徴

1. 本邦における発生頻度

1989年から2014年までの胆道閉鎖症全国登録の集計結果(JBAR2014)¹⁾(登録数3034例)と同期間の本邦の出生数(29,644,500)から計算すると、胆道閉鎖症の発生頻度は1万出生あたり1.02例となる。

National Clinical Database (NCD) (2011年および2012年)に登録された胆道閉鎖症手術(葛西手術)数は年間156例(2011年)と161例(2012年)であった²⁾。この数には再葛西手術例も含まれるが、再葛西手術を全体の1割と推定すると手術施行症例数は1万出生あたり1.37例である。

また、小児慢性特定疾患の2011年から2012年の新規申請数のデータ³⁾からの値は、1万出生あたり1.03例である。

次に、日本肝移植研究会による肝移植症例登録報告⁴⁾とJBAR2014を比較した。JBAR2014の登録症例3034例のうち肝移植実施数は1166例である。一方で肝移植研究会による肝移植症例登録データベースでは1989年以降に出生し、原疾患が胆道閉鎖症で肝移植となった症例が1731例である。すなわち25年間で565例がJBARに登録されずに肝移植となっているので、この数字をもとに胆道閉鎖症の発生率を計算すると、1万出生あたり1.22である。

以上を総合して、各種疾患登録で把握されている症例数に基づいて見積もると、国内における胆道閉鎖症発生頻度は1万出生あたり1.03-1.37程度と推定される。

今後、各種データを詳細に検討することで発生状況をより正確に評価できる可能性がある。

2. 性差

JBAR2014より男女比は0.59と計算され、女児に多く発生している。

疫学に関して検索しえた16文献⁵⁻²⁰⁾中13文献^{5-8, 11, 13-20)}が女児に多いと報告していた。男女比は最小0.45、最大1.41、中央値0.83だった。(表3-4)

表3-4：各国の男女比

地域	国	男女比	参考文献
欧州	England and Wales, UK	0.79	5)
	Germany	0.95	6)
	Croatia	0.71	7)
	Swiss	0.45	8)
	Swedish	1.41	9)
	British & Ireland	1.16	10)

	France	0.84	11)
北米	NY, US	1.05	12)
	Atlanta, US	0.83	13)
	US	0.94	14)
日本	Niigata, Japan	0.67	15)
	Hyogo, Japan	0.57	16)
	Japan (JBAR)	0.58	17)
東アジア	Taiwan	0.88	18)
	Taiwan	0.63	19)
	Malaysia	0.84	20)

3. 人種差・地域差

胆道閉鎖症発生における人種差について、ハワイでの白人に少なく有色人種に多い傾向²¹⁾や白人と比較して非白人で高い発生率¹³⁾、欧米に比較してアジアの発生率が高いことなどの報告²²⁾がある。また母親が白人に比して非白人で発生率が高いとする報告^{12, 14)}がある。アジア内でも本邦と比較して台湾やフィリピンの発生頻度が高いとの報告²²⁾もある。

国や地位別の1万出生当たりの発生頻度は表3-5のとおりで、地域によって発生頻度が大きく異なることが示されている。ただし、やはり比較的少数例での検討が多く、根拠は限定的である。

胆道閉鎖症の発生頻度到人種差がある可能性は否定できないが、世界人口の多くを占める中国やインドその他の発展途上国の頻度は報告されておらず、世界レベルで多数例を集積して正確に比較することが難しいので、現段階で人種差があるとの明確な根拠はない。

地域差に関する海外の報告では、都市部と比較して農村部での頻度が高いとの報告²³⁾やその反対の傾向を示す報告¹²⁾、国内での地域差についての報告⁵⁾があるが、差がないとの報告も多い^{13, 24)}。

日本国内では、JBAR2014でみると出生数あたりの報告数の比較で、北海道が他の地域より少なく、東北地方が多い傾向を認めた。また小児慢性特定疾患の都道府県別の出生数あたりの申請数をみると、秋田県、島根県、鳥取県、大分県が多く、長野県、群馬県、静岡県が少ない傾向を認めた³⁾。これらのデータは地域差を示唆するものではあるが、里帰り分娩や患者の紹介移動などを考慮する必要がある。

以上より胆道閉鎖症の発生頻度人地域差がある可能性はあるが、現段階では、明確な根拠が得られるには至っていない

表 3-5 : 国や地域別の 1 万出生当たりの発生頻度

地域	国	1 万出生当たりの発生頻度	参考文献
欧州	Croatia	0.42	10)
	Finland	0.5	25)
	France	0.512	26)
	France	0.509	26)
	France	0.51	11)
	Germany	0.5	6)
	Netherlands	0.5	24)
	West Germany	0.59	24)
	Norway	0.55	27)
	Sweden	0.71	9)
	Switzerland	0.56	8)
	England and Wales, UK	0.58	5)
	UK	0.5	28)
	British & Ireland	0.59	10)
北米	Canada	0.525	29)
	Texas, US	0.65	23)
	NY, US	0.85	12)
	Atlanta, US	0.74	13)
日本	Japan	1.078	15)
	Japan	1.04	30)
	Japan	1.1	16)
台湾	Taiwan	1.7	31)
	Taiwan	1.85	31)
	Taiwan	1.46	18)
	Taiwan	1.48	32)
	Taiwan	1.51	33)
フレンチポリネシア	French Polynesia	2.9	11)

4. 季節性

米国の一部地域で夏から秋、春先/冬期に多いという報告^{13, 23)}が少数みられる。一方、ハワイ²¹⁾、フランス¹¹⁾、英国⁵⁾、オランダ²⁴⁾からの報告では、季節性を認めないとしている。

わが国では、新潟県では12月から3月に出生した例がそれ以外の時期より多かった¹⁵⁾一方で、兵庫県では季節性は確認されていない¹⁶⁾。JBAR2014 (図13-5) および小児慢性特定疾患データ³⁾から月別の発生頻度をみると、季節ごとに明瞭な差があるとまでは言えないが、2月から3月の小さなピークと6月と10月の谷がみられるが、統計学的に有意な差とは言えなかった。

以上より季節性についても存在する可能性はあるが、根拠は限定的である。

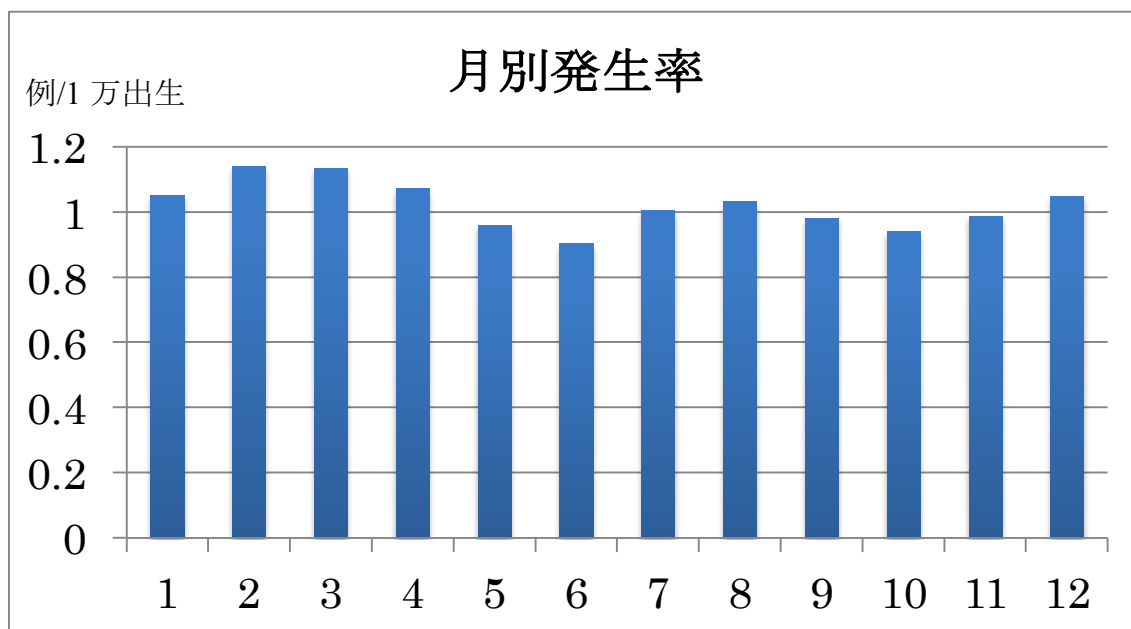


図3-5：JBAR2014による月別発生率

2月から3月の小さなピークと6月と10月の谷がみられるが、カイ2乗検定で $p=0.26$ と統計学的に有意な差とは言えなかった。

5. 遺伝性・家族性

明らかな遺伝性は確認されていない。通常、胆道閉鎖症は、双生児の一方にのみ発生し、双生児の双方に発生したとの報告³⁴⁾はきわめて少ない。まれながら親子発生例³⁵⁾や同胞内発生等、家族内発生の報告が散見される。ただし非常に古い報告もあり、記載内容が胆道閉鎖症と合致しない報告も散見される。

以下に胆道閉鎖症と所見が合致する報告の一覧とその内容を掲載する。(表3-6)

(表 3-6) 家族内発生例報告一覧

家族内発生例報告一覧	参考文献
5 妊 4 産で 3 名発生 (女児 1 名、男児 2 名)	36)
二人の男児兄弟発生	37)
二人の男児兄弟発生	38)
3 妊 2 産で 2 名発生 (男児 2 名)	39)
家系 A : 3 妊 3 産で 2 名発生 (女児 2 名)	40)
家系 B : 2 妊 2 産で 2 名発生 (女児 2 名)	
3 妊 2 産で 2 名発生 (男児 2 名)	41)
双胎第 1 子 女児 BA、双胎第 2 子 女児 BA、第 3 子 正常女児、第 4 子 女児 BA、第 5 子 正常女児	42)
父親と先妻との間の女児が BA その後父親と現妻との間に二人の子どもが出生。一人目は健常女児、二人目は男児 BA。 父親は重複胆嚢。	43)
BA の母親が 2 妊 2 産で 1 名発生 (女児 1 名)	35)

BA: 胆道閉鎖症

JBAR2014 では、本症の家族内発生は同胞 3 例を含む 6 例に認められた。

以上より通常の遺伝形式による遺伝性の存在は否定的であるが、何らかの素因が存在する可能性を完全には否定できない。

6. 在胎週数・出生体重の分布

在胎週数と出生体重に関しては、早期産と低出生体重が胆道閉鎖症の発生リスクを高めるとの報告がある。

在胎週数については JBAR2014¹⁾では、最小 26 週、最大 42 週、平均が 38.7 週である。本邦の出生全体を出生時週数で 4 期 (31 週以下、32-35 週、36-39 週、40 週以上) に区分し、それぞれの時期の 1 万出生当たりの胆道閉鎖症発生頻度を比較すると、32-35 週の時期の頻度が 1.75/1 万出生と他の時期より有意に高い (図 3-6)。31 週以下の群の実数がかなり少なくなることを考慮すると、32-35 週では胆道閉鎖症発生リスクがわずかに高いことになる。40 週以上では相対的発生頻度はさらに低下する。

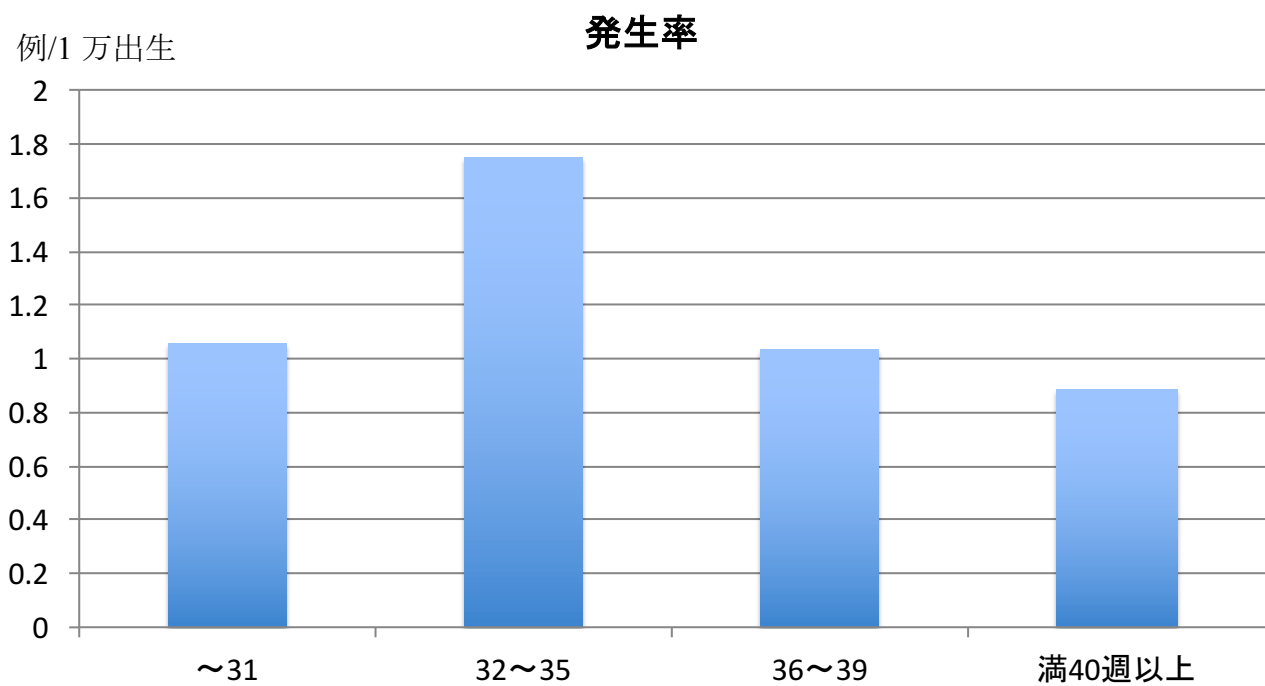


図 3-6 : JBAR2014 による在胎週数別発生率

32－35 週の時期の頻度が 1.75/1 万出生でカイ 2 乗検定で $p < 0.0001$ と他の時期より有意に高い。

出生体重の分布に関しては、JBAR2014 では、出生体重の最大 4,940 g、最小 877 g、平均 2,912 g である。出生体重も低出生体重児、とくに 1,500–2,499 g で発生頻度のピークを認める。極低出生体重児（1,500 g 未満）と 2,500–3,499 g の群でも発生率が全体の発生率（1.02/1 万）より高く、一方、3,000 g 以上では 0.8/1 万程度またはそれより低くなる（図 3-7）。

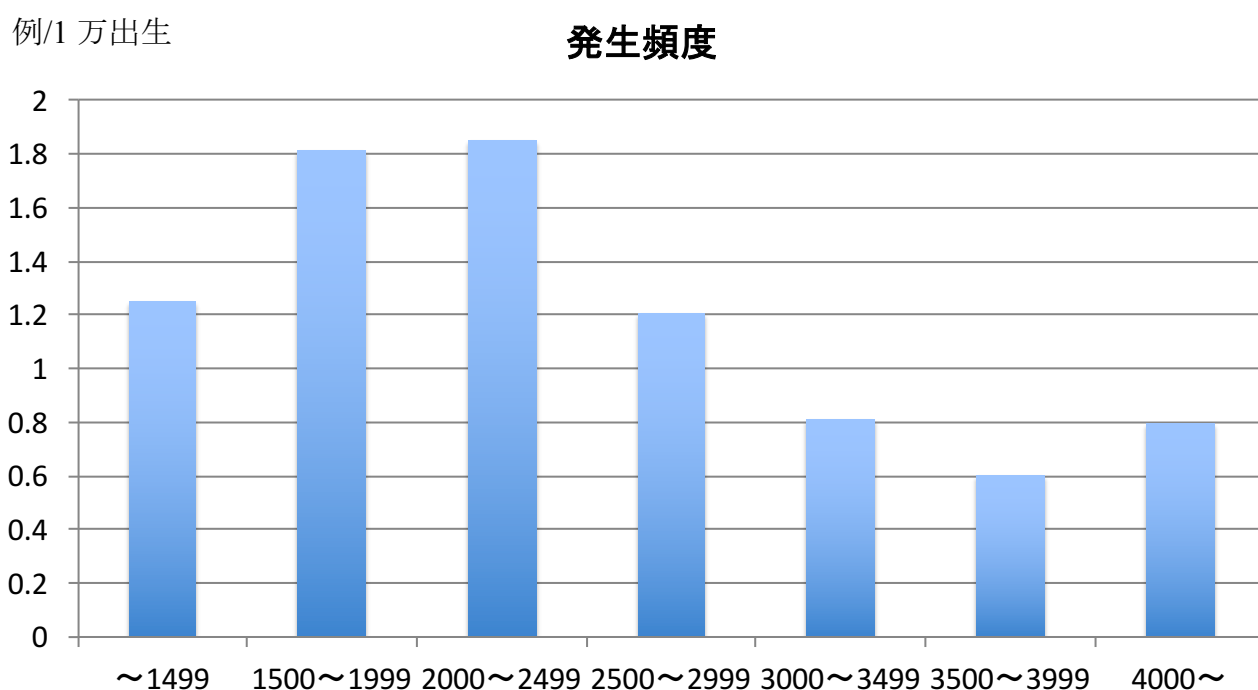


図 3-7 : JBAR2014 による出生体重別発生率

低出生体重児、とくに 1,500–2,499 g で発生頻度のピークを認める。全体の分布ではカイ 2 乗検定で $p < 0.0001$ で有意差を認めた。

在胎週数および出生時体重と胆道閉鎖症発症との関連の報告を表 3-7 に示す。

出生体重	reference	オッズ比	引用文献
small for gestational age	appropriate for date infant	4.7 (95% CI: 2.4, 9.3)	9)
low birth weight infant	normal birth weight infant	1.42 (95% CI: 0.56, 3.58)	14)
在胎週数			
22-32 週	37-41 週	2.9 (95% CI: 1.0, 8.5)	9)
36 週以下	37 週以降	1.96 (95% CI: 0.99, 3.90)	14)
在胎週数と出生体重の両者			
preterm low birth weight infant	term normal birth weight infant	2.92 (95% CI: 1.94, 4.24)	12)
preterm normal birth weight infant		1.65 (95% CI: 0.95, 2.67)	
term low birth weight infant		2.36 (95% CI: 1.38, 3.78)	
preterm low birth weight infant	term normal birth weight infant	2.00 (95% CI: 0.70, 5.74)	13)
preterm normal birth weight infant		1.26 (95% CI: 0.44, 3.61)	
term low birth weight infant		2.95 (95% CI: 1.03, 8.44)	

表 3-7：出生体重および在胎週数と発生率の報告

胆道閉鎖症例では在胎週数が短く出生体重が少ない傾向が認められたものの、根拠は限定的であり、解釈にはなお注意を要する。

7. 合併奇形

合併奇形の頻度は、報告により 10%-50%と差を認める。内容としては、卵円孔開存、動脈管開存、心室中隔欠損などの心奇形と腸回転異常症、腸閉鎖症、直腸肛門奇形などの消化管奇形が最も多く、とくに両者に共通する心房内臓錯位症候群（多脾症候群および無脾症候群）の合併が Biliary Atresia Splenic Malformation (BASM)⁴⁴⁾として注目されている。

胆道閉鎖症に脾異常を合併する頻度は欧米では 6.9%から 13.6%と報告されている^{5-10, 29)}のに対して、JBAR2014 では 2%と有意に低い^{1, 30)} ($p < 0.0001$)。

(表 3-8) ただし、脾異常を合併する本症の頻度が欧米で高いというより、本邦

において脾異常を合併しない症例の発生頻度が高いため、相対的に脾異常合併例の頻度が低くみえるとの考えがある。

表 3-8 : Biliary Atresia Splenic Malformation (BASM) に関する報告

国	非 BASM	BASM	BASM の割合	引用文献
Canada	322	27	7.70%	29)
Croatia	27	2	6.90%	7)
Germany	160	23	12.60%	6)
Switzerland	44	4	8.30%	8)
United Kingdom England and Wales	261	41	13.60%	5)
United Kingdom; Ireland	84	9	9.70%	10)
小計	898	106	10.60%	
Japan	3035	66	2.17%	1)
Japan	1348	33	2.40%	30)

8. 親の年齢

本邦では母親の平均が 29.6 歳、父が 32.1 歳である¹⁾。母の年齢は本邦の人口統計との比較でも著しく偏っていない（図 3-8）。

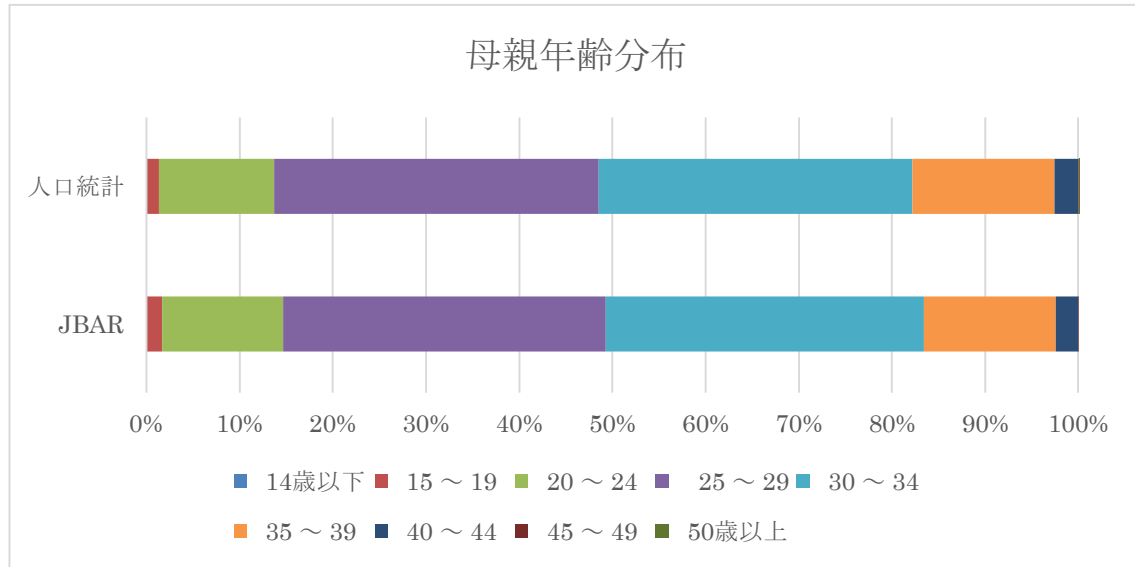


図 3-8：母親年齢分布

母の年齢は本邦の人口統計との比較でも著しく偏っておらず、統計学的にもカイ 2 乗検定で $p=0.118$ で有意差を認めなかった。

母親の年齢と胆道閉鎖症発症との関連についての報告は表 3-9 の通りである。

表 3-9：母親年齢と発生率

母親年齢	reference	オッズ比	引用文献
35 歳以上	15 歳から 24 歳	3.0 (95% CI: 1.3, 6.8)	9)
35 歳以上	25 歳未満	1.28 (95% CI: 0.85, 1.88)	12)
母親年齢は有意な因子ではない			13)
25 歳未満	25 から 34 歳	1.31 (95% CI: 0.77, 2.22)	14)
35 歳以上		0.72 (95% CI: 0.30, 1.73)	

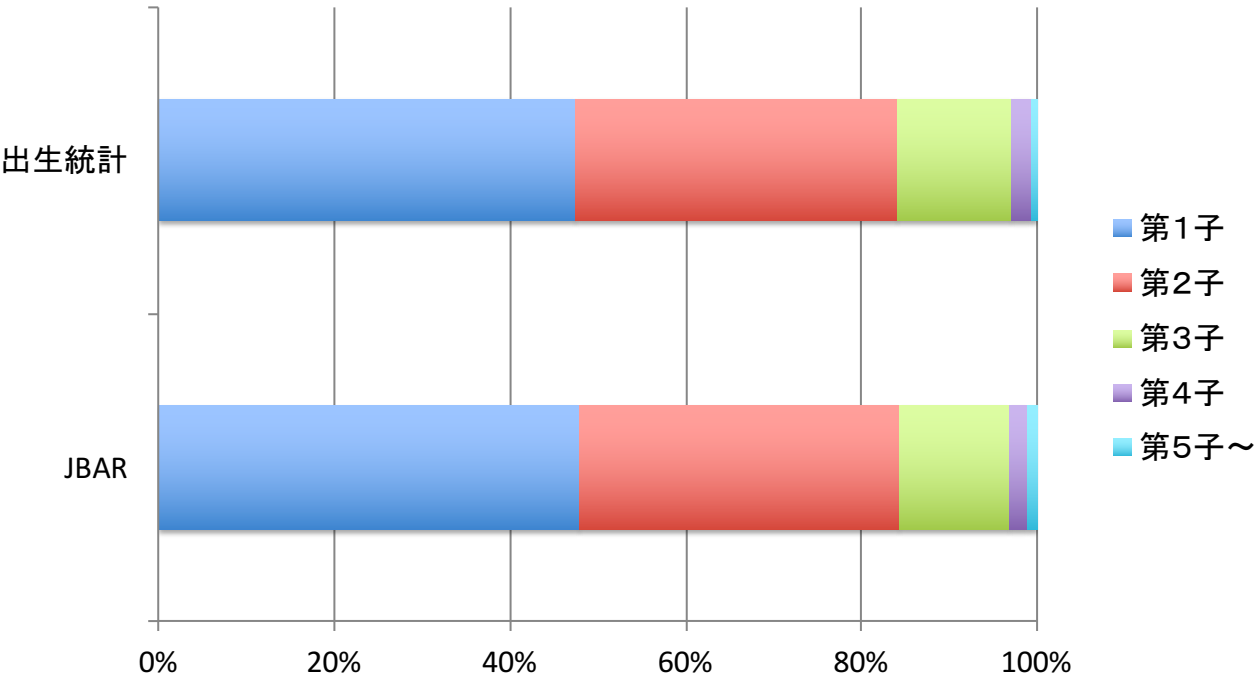
現時点では相反する報告がなされていることと、母集団が限定されている事より、母親年齢と発症との関連についての根拠は限定的である。

9. その他の周生期歴

出生順位の検討では、以下の通りであった。第 1 子 46.0% (45.8%)、第 2 子 36.1% (48.2%) 第 3 子以降 17.9% (16%)、ただし () は人口統計にお

ける割合。本邦の出生統計と有意差はみられず、出生順位が本症発生のリスク因子となっている可能性は低いものと考えられた（図 3-9）。

図 3-9：出生順位と発生率
本邦の出生統計と間で統計学的にはカイ 2 乗検定で $p = 0.2461$ と有意差を認めなかった。



出生順位と胆道閉鎖症発症との関連についての報告は表 3-10 の通りである。

表 3-10：出生順位と発生率

出産数	reference	オッズ比	引用文献
4 産以上	2-3 産	2.2 (95% CI: 1.1, 4.5)	9)
出産数は有意な因子ではない			13)
多産	1 産	0.89 (95% CI: 0.49, 1.62)	14)

現時点では相反する報告がなされていることと、母集団が限定されている事より、出生順位、出生数と発症との関連についての根拠は限定的である。

10. 染色体異常について

JBAR2014における染色体異常の合併頻度は0.3%で出生統計による一般の出生における染色体異常合併頻度より高いとは言えず、その中には21トリソミー合併例は含まれなかった。

既報ではいくつかの染色体異常の論文⁴⁵⁻⁴⁹⁾が散見された。

(11) 妊娠中の発熱・発疹性疾患・薬剤服用

JBAR2014によると、妊娠中の母親の発熱・発疹疾患感染および薬剤服用歴はそれぞれ、1.2%、1.5%のみで、いずれも胆道閉鎖症の発生に大きな影響を及ぼした可能性はほぼ否定的と考えられる。また周産期の感染歴、葉酸摂取、喫煙、アルコール摂取は胆道閉鎖症発症との関連なしとする報告¹⁴⁾がある。

引用文献

1. 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2014年集計結果 日小外会誌 2106 Vol. 52 p.291-297
2. データベース委員会：米倉竹夫，臼井規朗，古村 眞，岡本晋弥，佐々木隆士，尾藤祐子 高安 肇，家入里志，藤野明浩，藤代 準，前田貢作 NCD解析チーム：宮田裕章，平原憲道，渡辺栄一郎 小児外科領域 Annual Report 暫定データ (2011年度・2012年度)日本小児外科学会
<http://www.jsps.gr.jp/img/member/lwgx7j>
3. 平成27年度厚生労働科学研究補助金今後の小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方に関する研究（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業））総合研究報告書 in press
4. 日本肝移植研究会 肝移植症例登録報告 移植 Vol. 50, p. 156-169
5. Livesey E, Cortina BM, Sharif K, et al. Epidemiology of biliary atresia in England and Wales (1999-2006). Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94:F451-5.
6. Leonhardt J, Kuebler JF, Leute PJ, et al. Biliary atresia: lessons learned from the voluntary German registry. Eur J Pediatr Surg. 2011;21:82-7.
7. Grizelj R, Vukovic J, Novak M, et al. Biliary atresia: the Croatian experience 1992-1996. Eur J Pediatr 2010;169:1529-34.
8. Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, et al. Biliary atresia: Swiss national study, 1994-2004. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008;46:299-307.

9. Björn Fischler, Bengt Haglund and Anders Hjern. A population-based study on the incidence and possible pre- and perinatal etiologic risk factors of biliary atresia. *J Pediatr.* 2002: 217-222
10. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000;355:25-9.
11. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, et al. Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986-96. *J Hepatol.* 1999; 31:1006-13.
12. Alissa R. Caton, Charlotte M. Druschel and Louise A. McNutt, The epidemiology of extrahepatic biliary atresia in New York State, 1983-98. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004, 97-105
13. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *Pediatrics.* 1997 Vol.99 376-382
14. Natalie S. The, Margaret A. Honein, Alissa R. Caton, Cynthia A. Moore, Anna Maria Siega-Riz, Charlotte M. Druschel, and The National Birth Defects Prevention Study. Risk Factors for Isolated Biliary Atresia, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2002. *Am J Med Genet.* 2007: 2274-2284
15. Nakamizo M, Toyabe S, Kubota M, Komata O, Suzuki H, Akazawa K. Seasonality in the incidence of biliary atresia in Japan. *Acta Paediatr.* 2006: 509-510
16. Hidemi Wada, Toshihiro Muraji, Akiko Yokoi, Tatsuya Okamoto, Shiiki Sato, Shigeru Takamizawa, Jiro Tsugawa, Eiji Nishijima, Insignificant seasonal and geographical variation in incidence of biliary atresia in Japan: a regional survey of over 20 years. *J Pediatr Surg.* 2007: 2090-2092
17. Ibrahim M, Miyano T, Ohi R, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K, Kamiyama T, Nio M. Japanese Biliary Atresia Registry, 1989 to 1994. *Tohoku J Exp Med.* 1997 Jan;181(1):85-95.
18. Tiao MM, Tsai SS, Kuo HW, et al. Epidemiological features of biliary atresia in Taiwan, a national study 1996-2003. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:62-6.
19. Lee H, Lewis J, Schoen BT, Brand T, Ricketts RR. Kasai portoenterostomy: differences related to race. *J Pediatr Surg.* 2001 Aug;36(8):1196-8

20. Karameedi S1, Lim CT. Characteristics of Malaysian infants with biliary atresia and neonatal hepatitis. *Med J Malaysia*. 1997 Dec;52(4):342-7.
21. Shim WK, Racial influence on the incidence of biliary atresia. *Prog Pediatr Surg*. 1974; 6:53-62.
22. Jimenez-Rivera, J *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Apr;56(4):344-54.
23. Strickland AD, Shannon K, Studies in the etiology of extrahepatic biliary atresia: time-space clustering. *J Pediatr*. 1982 May;100(5):749-53.
24. Houwen RH, Kerremans II, van Steensel-Moll HA, van Romunde LK, Bijleveld CM, Schweizer P, Time-space distribution of extrahepatic biliary atresia in The Netherlands and West Germany. *Z Kinderchir*. 1988 Apr;43(2):68-71.
25. Lampela H, Ritvanen A, Kosola S, et al. National centralization of biliary atresia care to an assigned multidisciplinary team provides highquality outcomes. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:99-107.
26. Serinet MO, Broue P, Jacquemin E, et al. Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986-2002. *Hepatology* 2006;44:75-84.
27. Henriksen NT, Drablos PA, Aagaas O. Cholestatic jaundice in infancy. The importance of familial and genetic factors in aetiology and prognosis. *Arch Dis Child* 1981;56:622-7.
28. McClement JW, Howard ER, Mowat AP. Results of surgical treatment for extrahepatic biliary atresia in United Kingdom 1980-2. Survey conducted on behalf of the British Paediatric Association Gastroenterology Group and the British Association of Paediatric Surgeons. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:345-7.
29. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, et al. Biliary atresia: the Canadian experience. *J Pediatr*. 2007;151:659-65. e1.
30. Nio M, Ohi R, Miyano T, et al. Five- and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atresia Registry. *J Pediatr Surg*. 2003;38:997-1000.
31. Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology* 2008; 47:1233-40.

32. Tseng JJ, Lai MS, Lin MC, et al. Stool color card screening for biliary atresia. *Pediatrics* 2011;128:e1209-15.
33. Lin YC, Chang MH, Liao SF, et al. Decreasing rate of biliary atresia in Taiwan: a survey, 2004-2009. *Pediatrics* 2011;128:e530-6.
34. Smith BM, Laberge JM, Schreiber R, Weber AM, Blanchard H. Familial biliary atresia in three siblings including twins. *J Pediatr Surg*. 1991 Nov;26(11):1331-3.
35. Kobayashi K, Kubota M, Okuyama N, Hirayama Y, Watanabe M, Sato K. Mother-to-daughter occurrence of biliary atresia: a case report. *J Pediatr Surg*. 2008 Aug;43(8):1566-8.
36. Sweet LK, Congenital malformation of the bile ducts: A report of three cases in one family. *J Pediatr*. 1932; 1:496-510.
37. Krauss AN, Familial extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr*. 1964; 65:933-937.
38. Nevin NC, Bell M, Frazer MJ, Froggatt P. Congenital extrahepatic biliary atresia in two brothers. *J Med Genet*. 1969 Dec;6(4):379-81.
39. Sommer A, Moody PE Jr, Reiner CB. Familial extrahepatic biliary atresia. Report of a case situation. *Clin Pediatr (Phila)*. 1976 Jul;15(7):627-9.
40. Cunningham ML, Sybert VP. Idiopathic extrahepatic biliary atresia: recurrence in sibs in two families. *Am J Med Genet*. 1988 Oct;31(2):421-6.
41. Lachaux A, Descos B, Plauchu H, Wright C, Louis D, Raveau J, Hermier M. Familial extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1988 Mar-Apr;7(2):280-3.
42. Smith BM, Laberge JM, Schreiber R, Weber AM, Blanchard H. Familial biliary atresia in three siblings including twins. *J Pediatr Surg*. 1991 Nov;26(11):1331-3.
43. Gunasekaran TS, Hassall EG, Steinbrecher UP, Yong SL. Recurrence of extrahepatic biliary atresia in two half sibs. *Am J Med Genet*. 1992 Jun 1;43(3):592-4.
44. Davenport M, Savage M, Mowat AP, Howard ER. Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup. *Surgery*. 1993 Jun;113(6):662-8.
45. Silveira TR, Salzano FM, Howard ER, Mowat AP. Congenital structural abnormalities in biliary atresia: evidence for etiopathogenic

- heterogeneity and therapeutic implications. *Acta Paediatr Scand*. 1991 Dec;80(12):1192-9.
46. Rurarz M, Czubkowski P, Chrzanowska K, Cielecka-Kuszyk J, Marczak A, Kamińska D, Pawłowska J. Biliary atresia in children with aberrations involving chromosome 11q. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Mar;58(3):e26-9
 47. Allotey J, Lacaille F, Lees MM, Strautnieks S, Thompson RJ, Davenport M. Congenital bile duct anomalies (biliary atresia) and chromosome 22 aneuploidy. *J Pediatr Surg*. 2008 Sep;43(9):1736-40
 48. Lysy PA, Sibille C, Gillerot Y, Smets F, Sokal EM. Partial proximal 10q trisomy: a new case associated with biliary atresia. *Hereditas*. 2007 Nov;144(5):191-4.
 49. Ikeda S, Sera Y, Yoshida M, Ohshiro H, Ueno M, Izaki T, Akizuki M, Hamamoto R, Uchino S. Extrahepatic biliary atresia associated with trisomy 18. *Pediatr Surg Int*. 1999;15(2):137-8

第4章 診断

第1節 診断領域総論

第1項 はじめに

1. 胆道閉鎖症が疑われる症状・徴候¹⁾

黄疸、淡黄色便（図 4-1）又は灰白色便、濃褐色尿、肝腫大を有する新生児・乳児では胆道閉鎖症が疑われる（CQ3）。胎便は明らかな異常を認めない例も多く、また新生児期には黄疸や便色異常がはっきりせずその後、徐々に顕在化することもある。便色異常に関しては、平成 24 年度から胆道閉鎖症のスクリーニングを目的として母子手帳の 19 頁に便色カード（CQ1, CQ2）が綴じ込まれており、母親への啓発と早期受診のきっかけとしての役割は大きい。また、比較的少数ではあるが、胆道閉鎖症による胆汁排泄障害に伴うビタミン K 吸収障害の結果生じる頭蓋内出血や吐下血、採血時の止血困難などを契機として発見される場合もある。出生前診断にて肝門部に嚢胞性病変が指摘され、胆道閉鎖症や先天性胆道拡張症が疑われ鑑別を要することもある^{2, 3)}。



図 4-1 淡黄色便（便色カード 2 番相当）

2. 胆道閉鎖症の術前精査¹⁾

上記の契機により胆道閉鎖症が疑われた場合、鑑別診断のための精査を考慮する必要がある。胆道閉鎖症の病態は胆道閉塞による胆汁うっ滞であり、最初に直接ビリルビンを含めた血液検査を行うことが比較的簡便で有効である（CQ3）。

胆汁うっ滞が存在する場合、後述する胆道閉鎖症に対する精査を進める

と同時に、平行して胆道閉鎖症との鑑別を要する主な疾患（表）に対する検査を考慮する。尚、脂溶性ビタミンの吸収障害によるビタミンK欠乏の可能性があるので、乳児胆汁うっ滞が判明した時点でビタミンKの経静脈的投与を考慮する（治療、CQ7）。

胆道閉鎖症に対する術前精査のための検査としては、腹部超音波検査、肝胆道シンチグラム、腹部CT、MRCP(MRI)、十二指腸液採取、ERCP、経皮経肝胆道造影(PTC)、肝生検などがある。これらはいずれも直接的、間接的に胆道閉塞の有無を評価することを目的としているが、新生児肝炎などの肝内胆汁うっ滞と胆道閉鎖症との正確な鑑別は困難である。胆道閉鎖症は葛西手術の早期施行により長期成績の向上が期待され（治療、CQ8）、上記の検査のいくつかを可及的早期に施行して胆道閉鎖症の疑いが強い場合には、早期に試験開腹・術中胆道造影(CQ4)にて確定診断し葛西手術を実施することが望ましい。

腹部超音波検査は、主に肝門部索状物塊を反映する triangular cord sign（図4-2）、胆嚢の萎縮や収縮の有無、肝動脈径や肝動脈/門脈径比などが評価される。腹部超音波検査の正診率に関しては13編の報告⁴⁻¹⁶⁾があり、sensitivityは70-99.3%、specificityは71-100%、accuracyは50-96.7%、positive predictive value (PPV)は73.9-100%、negative predictive value (NPV)は63-97.3%であった。

肝胆道シンチグラムでは核種の肝臓から腸管内への排出を評価し、胆汁排泄が認められた場合には胆管開存を示唆するが、胆汁うっ滞を呈する病態では胆道閉塞の有無にかかわらず胆汁排泄を認めないことも多い。肝胆道シンチグラムの正診率は8編の報告^{7, 10, 12, 13, 15-18)}があり、sensitivityは80-100%、specificityは35-87.5%、accuracyは56-90.5%、PPVは38.1-79%、NPVは80-100%であった。

腹部CT、MRCP(MRI)は胆道系の解剖学的異常を目的とする検査であるが、乳児の体格では正常であっても胆道系の描出が困難なことも多い。CTの正診率に関する報告は無く、MRIは2編の報告^{13, 16)}があり、sensitivityは85.3-100%、specificityは57.1-100%、accuracyは85.3-100%、PPVは65.9%、NPVは80%であった。

十二指腸液検査は十二指腸液の組成から胆汁の十二指腸への排出を評価する検査であるが、胆道シンチグラムと同様に胆汁うっ滞の状態では胆

道閉塞の有無にかかわらず胆汁排泄を認めないことも少なくない。2編の報告^{5, 19)}があり、sensitivityは97-97.3%、specificityは72-93.7%、accuracyは89-95.3%、PPVは87-92.3%、NPVは93-98.6%であった。

ERCP、PTCは共に胆管の直接造影により胆道閉塞または開存の評価を行う検査であるが、侵襲的で乳児では施行困難な事も多い。ERCPの正診率に関しては2編の報告^{20, 21)}があり、sensitivityは86-100%、specificityは94.9%、PPVは96-98%、NPVは100%であった。PTCの正診率に関する報告はなかった。

胆道閉鎖症を術前診断する目的での肝生検(主に経皮針生検)は適切に施行されれば診断能は高いものの、重篤な合併症や葛西手術の遅延の懸念がある(CQ5)。

尚、2014年の日本胆道閉鎖症研究会全国登録集計では、1989年から2014年までの胆道閉鎖症登録症例3035例²²⁾における各検査の施行症例数は、腹部超音波検査2860例(94.2%)、肝胆道シンチグラム2014例(66.4%)、CT251例(8.3%)、MRI226例(7.4%)、十二指腸液検査1755例(57.8%)、ERCP113例(3.7%)であった。



図4-2 Triangular cord sign

3. 術中胆道造影と葛西手術

上記のような術前精査を行い、胆道閉鎖症の疑いが強い場合には試験開腹・術中胆道造影により胆道閉鎖症を確定診断し、葛西手術(肝門部空腸吻合術)を施行する。胆嚢にカニューレーションできれば造影検査は可能で

あり、胆嚢のみが造影されるという所見も重要な所見である。術中胆道造影は病型分類に重要な役割を果たし、また予後の推定や術後の治療決定の参考として有用である(CQ4)。ただし、まれながら胆嚢が高度に萎縮し術中胆道造影が施行不可能な症例も存在する。尚、本邦では、胆道閉鎖症の病型分類には肉眼所見と造影所見を元にした分類²³⁾が用いられることが多く、日本胆道閉鎖症研究会の全国登録や難病指定においても本分類が採用されている。

葛西手術施行時には肝門部結合組織塊が採取されると共に一般に肝生検が施行される。葛西手術施行時の肝生検や肝門部結合組織塊の病理学的検索は、自己肝生存の予測に有用でその後の治療方針決定の参考となる(CQ6)

尚、術前検査や開腹時の所見で、肝病態の高度進行を認めた例では、稀に葛西手術が施行されずに一次肝移植(予後、CQ25)が行われることがあるが、その適応等は現時点では定まっていない(CQ25)。

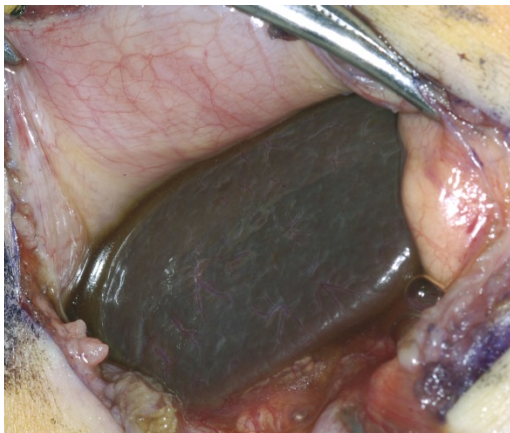


図 4-3 胆道閉鎖症の肝臓（術中写真）

表 4-1： 胆道閉鎖症と鑑別すべき疾患⁽²⁴⁾より改変)

- ・胆道の閉塞をきたす疾患
 - 先天性胆道拡張症，臍・胆管合流異常
 - Alagille 症候群
 - 繊毛病（Caroli 病および Caroli 症候群，先天性肝線維症）
 - Non-syndromic paucity of interlobular bile ducts，濃縮胆汁症候群など
- ・肝内胆汁うっ滞性の疾患
 - 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC)
 - Type 1 (FIC1 病, Byler's disease), Type 2 (BSEP 病),
 - Type 3 (MDR3 病), TJP2 異常症
 - 良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (BRIC) (Type 1)
 - Dubin-Johnson 症候群 (MRP2 病), Rotor 症候群, Arthrogryposis, renal dysfunction, and cholestasis (ARC) 症候群 (VPS33B 病), 嚢胞性線維症 (CFTR 病), $\alpha 1$ -アンチトリプシン欠損症など
- ・感染症（先天性を含む）
 - ウイルス性：単純ヘルペスウイルス (HSV), サイトメガロウイルス (CMV) など
 - 細菌性：E. coli, K. pneumoniae (いずれも尿路感染症・敗血症), 梅毒など
- ・代謝性疾患
 - ミトコンドリア肝症
 - シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症 (NICCD), ミトコンドリア DNA 枯渇症候群 (MPV17 異常など), ミトコンドリア呼吸鎖複合体欠損症, GRACILE 症候群など
 - β 酸化の異常
 - 短鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症, 長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
 - 蓄積病
 - Niemann-Pick 病 type C, Gaucher 病, Wolman 病, コレステロールエステル蓄積症 (CESD) など
 - アミノ酸代謝異常症
 - チロシン血症 1 型, 高メチオニン血症
 - 尿素サイクル異常症
 - Arginase 欠損症

糖類の代謝異常

ガラクトース血症，果糖不耐症，糖原病 IV 型，先天性グリコシル化異常症

ペルオキシゾーム病

Zellweger 症候群，乳児 Refsum 病など

先天性胆汁酸代謝異常症

3 β -HSD 欠損症，5 β -reductase 欠損症など

・母体の免疫異常

新生児ヘモクロマトーシス、新生児ループス

・原発性免疫不全症

家族性血球貪食リンパ組織球症（perforin 欠損症などによる）など

・血液疾患ないし腫瘍性疾患

ランゲルハンス細胞組織球症，神経芽腫など

・内分泌疾患

甲状腺機能低下症・亢進症，汎下垂体機能低下症，McCune-Albright 症候群など

・染色体異常

常染色体性トリソミー (21 trisomy, 18 trisomy, 13 trisomy), Turner 症候群

・中毒

中心静脈栄養に伴う胆汁うっ滞，母体の薬物使用

・循環障害

うっ血性心不全，新生児仮死，ECMO など

・溶血性疾患

・不明の新生児肝硬変

・不明の新生児肝炎症候群

【参考文献】

- 1) 仁尾 正記 2012. 胆道閉鎖症. 伊藤 泰雄, 福澤 正洋, 上野 滋 (編.) 標準小児外科学 第6版. 東京: 医学書院.
- 2) Okada T, Sasaki F, Cho K, et al. 2006. Histological differentiation between prenatally diagnosed choledochal cyst and type I cystic biliary atresia using liver biopsy specimens. *Eur J Pediatr Surg*, 16, 28-33.
- 3) Tanaka H, Sasaki H, Wada M, et al. 2015. Postnatal management of prenatally diagnosed biliary cystic malformation. *J Pediatr Surg*, 50, 507-10.
- 4) Azuma T, Nakamura T, Nakahira M, et al. 2003. Pre-operative ultrasonographic diagnosis of biliary atresia--with reference to the presence or absence of the extrahepatic bile duct. *Pediatr Surg Int*, 19, 475-7.
- 5) Boskovic A, Kitic I, Prokic D, et al. 2014. Predictive value of hepatic ultrasound, liver biopsy, and duodenal tube test in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia in Serbian infants. *Turk J Gastroenterol*, 25, 170-4.
- 6) Farrant P, Meire HB, Mieli-Vergani G. 2001. Improved diagnosis of extrahepatic biliary atresia by high frequency ultrasound of the gall bladder. *Br J Radiol*, 74, 952-4.
- 7) Imanieh MH, Dehghani SM, Bagheri MH, et al. 2010. Triangular cord sign in detection of biliary atresia: is it a valuable sign? *Dig Dis Sci*, 55, 172-5.
- 8) Jiang LP, Chen YC, Ding L, et al. 2013. The diagnostic value of high-frequency ultrasonography in biliary atresia. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 12, 415-22.
- 9) Lee HJ, Lee SM, Park WH, et al. 2003. Objective criteria of triangular cord sign in biliary atresia on US scans. *Radiology*, 229, 395-400.
- 10) Lin WY, Lin CC, Changlai SP, et al. 1997. Comparison technetium of Tc-99m disofenin cholescintigraphy with ultrasonography in the differentiation of biliary atresia from other forms of neonatal

- jaundice. *Pediatr Surg Int*, 12, 30-3.
- 1 1) Park WH, Choi SO, Lee HJ. 2001. Technical innovation for noninvasive and early diagnosis of biliary atresia: the ultrasonographic "triangular cord" sign. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 8, 337-41.
 - 1 2) Park WH, Choi SO, Lee HJ, et al. 1997. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. *J Pediatr Surg*, 32, 1555-9.
 - 1 3) Ryeom HK, Choe BH, Kim JY, et al. 2005. Biliary atresia: feasibility of mangafodipir trisodium-enhanced MR cholangiography for evaluation. *Radiology*, 235, 250-8.
 - 1 4) Sun Y, Zheng S, Qian Q. 2011. Ultrasonographic evaluation in the differential diagnosis of biliary atresia and infantile hepatitis syndrome. *Pediatr Surg Int*, 27, 675-9.
 - 1 5) Tan Kendrick AP, Phua KB, Ooi BC, et al. 2000. Making the diagnosis of biliary atresia using the triangular cord sign and gallbladder length. *Pediatr Radiol*, 30, 69-73.
 - 1 6) Yang JG, Ma DQ, Peng Y, et al. 2009. Comparison of different diagnostic methods for differentiating biliary atresia from idiopathic neonatal hepatitis. *Clin Imaging*, 33, 439-46.
 - 1 7) Kim MJ., Park YN., Han SJ, et al. 2000. Biliary atresia in neonates and infants: triangular area of high signal intensity in the porta hepatis at T2-weighted MR cholangiography with US and histopathologic correlation. *Radiology*, 215, 395-401.
 - 1 8) Kotb MA, Kotb A, Sheba MF, et al. 2001. Evaluation of the triangular cord sign in the diagnosis of biliary atresia. *Pediatrics*, 108, 416-20.
 - 1 9) Larrosa-Haro A, Caro-Lopez AM, Coello-Ramirez P, et al. 2001. Duodenal tube test in the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 32, 311-5.
 - 2 0) Keil R, Snajdauf J, Rygl M, et al. 2010. Diagnostic efficacy of ERCP in cholestatic infants and neonates--a retrospective study on a large

- series. Endoscopy, 42, 121-6.
- 2 1) Shanmugam NP, Harrison PM, Devlin J, et al. 2009. Selective use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of biliary atresia in infants younger than 100 days. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 49, 435-41.
- 2 2) 日本胆道閉鎖症研究会. 日本胆道閉鎖症研究会事務局 HP [Online]. Available: <http://jbas.net/> [Accessed 2016/08/20 2016].
- 2 3) 葛西 森夫, 沢口 重徳, 秋山 洋 1976. 先天性胆道閉塞(鎖)症の新分類法試案. 日本小児外科学会雑誌, 12, 327-31.
- 2 4) 工藤 豊一郎 2014. その他の新生児乳児肝内胆汁うっ滞(胆道閉鎖症と鑑別を要する疾患). 日本小児栄養消化器肝臓学会編 小児栄養消化器肝臓病学 初版. 東京: 診断と治療社.

第2節 診断領域 クリニカルクエスションと推奨

CQ1 胆道閉鎖症のスクリーニングは有用か？

推奨：便色カードを用いたスクリーニングによる早期診断例の増加と自己肝生存率の改善が報告されており、胆道閉鎖症のスクリーニング検査を行う事を提案する。

推奨の強さ「2」：弱く推奨する（一致率 90%）

エビデンスの強さ：C（弱）

解説

胆道閉鎖症では、早期手術で予後は改善すると予想され、早期発見が望まれる。しかし早期には症状が乏しく、マススクリーニングが望まれる¹⁾。

マススクリーニングの成立する条件例は①放置すれば進行して難治性の疾患になる、②発生頻度がある程度高い、③スクリーニングで発見する時点では、症状がほとんどないか、または十分に揃っていない、④治療もしくは生活管理の効果が充分期待できる、⑤発見方法に偽陰性がない、⑥費用便益をみると益のほうが大である、などが挙げられている。

胆道閉鎖症は比較的頻度が高く、偽陰性がなく費用のかからない検査法があればマススクリーニングの対象とすべき疾患である¹⁾。

【文献検索結果】

このCQに対してPubMedで32件、医中誌で47件、ハンドサーチにて3件の文献を抽出し、これらをスクリーニングして5件の文献を抽出した。

【益の評価】

- ・ 胆道閉鎖症マススクリーニングの候補となる検査法

胆道閉鎖症のマススクリーニング指標の候補と考えられるものは、血液では胆汁酸¹⁾、直接型ビリルビンなど、尿では硫酸抱合型胆汁酸^{2, 3)}、便では色調^{4, 5)}などが挙げられる。これらについてさまざまな試みが行われてきたが、今回検索したところ早期診断が増加するか検証が行われたものは便色カードによるスクリーニングのみであった。

- ・ 胆道閉鎖症マススクリーニングの報告

Gu らは、栃木県で 19 年間に渡って 313, 230 例の新生児をスクリーニングし、スクリーニング開始前および全国平均と比較してスクリーニング群で葛西手術を受けた日が有意に早まったと報告した⁴⁾。スクリーニング開始前の手術日は平均で日齢 70.3、開始後は 59.7 日であった。

Lien らは台湾で 2002 年に便色カードが導入され始め 2004 年に全土に拡大した結果、生後 60 日以前の葛西手術例が 49.4%から 65.7%へと有意に増加したと報告した⁵⁾。黄疸を伴わない自己肝生存も有意に増加した。

【害の評価】

害の評価として、スクリーニングによる検査の合併症について文献検索が行われたが、検索範囲で害に関する記載は認められなかった。

【推奨文の作成】

これらの報告から、スクリーニングを行なうことは有用とした。いずれも観察研究であり、エビデンスの強さは弱いとした。

【参考文献】

- 1) 松井 陽, 山口 修一 1994. 胆道閉鎖症のマススクリーニング法の開発 便色調カラーカード法を中心に. 小児科, 35, 1069-75.
- 2) Muraji T, Harada T, Miki K, et al. 2003. Urinary sulfated bile acid concentrations in infants with biliary atresia and breast-feeding jaundice. *Pediatr Int*, 45, 281-3.
- 3) Suzuki M, Muraji T, Obatake M, et al. 2011. Urinary sulfated bile acid analysis for the early detection of biliary atresia in infants. *Pediatr Int*, 53, 497-500.
- 4) Gu Y H, Yokoyama K, Mizuta K, et al. 2015. Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival: a 19-year cohort study in Japan. *J Pediatr*, 166, 897-902.
- 5) Lien T.H, Chang M.H, Wu J.F, et al. 2011. Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan. *Hepatology*, 53, 202-8.

CQ2 便色カード 4 番の新生児・乳児に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

推奨：現時点で便色カード 4 番の新生児・乳児に対する胆道閉鎖症の精査は、考慮してもよいが推奨できる十分な科学的根拠はないことから、「推奨無し」の結論となった。

推奨の強さ「なし」：明確な推奨ができない

(最多意見:行うことを弱く推奨、一致率 52%)

エビデンスの強さ：D（とても弱い）

解説

1) 便色カードとは

本邦における胆道閉鎖症早期発見のための便色カードは 1994 年から栃木県で開始され、その後、札幌市、茨城県、岩手県、岐阜県、石川県、秋田県、北海道、新潟県、富山市、神奈川県、宮城県などでスクリーニングとして採用された。2012 年度から全国的スクリーニングとして開始され母子手帳に添付されている（図 4-4）。海外では台湾、スイスなどで便色カードが導入され胆道閉鎖症の発見への効果が報告されている。



図 4-4 便色カード

2012 年度から全国的に母子手帳に添付されている

(本写真は色調が正確に再現されていない可能性がありますので、判定には母

子手帳に添付されている便色カードをご使用ください)

【文献検索結果】

この CQ に対して PubMed で 27 件、医中誌で 22 件、ハンドサーチで 1 件の文献を抽出し、これらをスクリーニングして 5 件の論文が抽出された。

【益の評価】

- ・ 便色カードの便色 4 番とは

現行の便色カードは導入時に使用されたものと同様に便色に応じて 1 番から 7 番に分類されているが、色調、表現方法が変更されている。便色のチェック時期は生後 2 週、4 週、1～4 ヶ月（2 ヶ月）で、便色が 1～3 番の場合は医療機関への受診を勧めており、4 番以上のものであっても便色が薄くなる場合への注意が記載されている。日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録事務局の 2016 年報告¹⁾では胆道閉鎖症で術前に便色を確認することの出来た 77 例のなかで 1 ヶ月時の便色が 4 番であったものが 13 例であった。以前の便色カードでも便色正常とされた後に、胆道閉鎖症と診断された症例が報告されており、便色が 4 番であっても胆道閉鎖症を否定することはできない²⁻⁴⁾との考えから便色 4 番への慎重な取り扱いが必要となった。

【害の評価】

- ・ 便色カードの問題点と今後

現行の便色カードが開始されてから 3 年しか経過しておらず、便色 4 番と胆道閉鎖症についての文献はない。前回の便色カード使用時期においても便色 4 番と胆道閉鎖症発生や予後に関する本邦および海外からの報告はない。小児の先天性代謝異常スクリーニングや難聴スクリーニングと違い、便色カードは保護者自身が便の色調を判定することが大きな相違点である。便色カードと便を直接比較しても色調判定は保護者の主観が入るだけでなく、児の体調や照明の違いによっても左右される可能性がある。

便色が明らかに白い場合には、胆道閉鎖症を疑う検査として非常に有用と思われるが、便色 4 番の場合の取り扱いは注意が必要である。論文としては報告されていないが、2015 年の日本小児外科学会で母親が生後 2 週間で約 60%、生後 1 ヶ月で約 50%が児の便色を 4 番と判定したとの発表がある。したがって、便色 4 番に対して精密検査を行うことは多くの健常児に過大な負担を課する結

果となる可能性がある。

便色を専門医が判定する方法として便と便色カードを並べた写真を専門医に送信する試みが報告されている⁵⁾。今後、保護者世代に普及している携帯端末機器を利用した便色の光学的解析アプリケーション開発などによる胆道閉鎖早期発見に期待したい。

【推奨文の作成】

便色カードによる検査は簡便であり被検者へ不利益になる事象は発生せず、被検者および保護者への経済的負担も殆どない。しかし現時点で便色カード 4 番の新生児・乳児に対する胆道閉鎖症の精査は、考慮してもよいが推奨できる十分な科学的根拠はないことから、「推奨無し」の結論となった。

【参考文献】

- 1) 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 2014 年集計結果 日小外会誌 2106 Vol. 52 p. 291-297.
- 2) Chen S. M., Chang M. H., Du J. C., et al. 2006. Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan. Pediatrics, 117, 1147-54.
- 3) 高倉 美智子, 吉永 美和, 花井 潤師. 2012. 2001～2011 年における胆道閉鎖症スクリーニングの実施状況. 札幌市衛生研究所年報, 41-7.
- 4) 大浜 和憲, 下竹 孝志, 石川 暢己. 2010. 胆道閉鎖症早期発見に「便色チェックカード」を導入して 石川県での試み. 小児科臨床, 63, 1735-41.
- 5) 濟陽 寛子, 連 利博, 矢内 俊裕 2014. 携帯電話のメールを利用した便色カラーカードによる胆道閉鎖症スクリーニング. 日本小児外科学会雑誌, 50, 1017-21.

Q3 遷延性黄疸と肝腫大のある患者に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

推奨：遷延性黄疸患者において肝腫大、便色異常、褐色尿を認める場合には、直接ビリルビンを含めた採血を行い、胆汁うっ滞が疑われる場合には胆道閉鎖症の鑑別のための精査を行うことを推奨する。

推奨の強さ「1」：強く推奨する（一致率 72%）

エビデンスの強さ：B（中）

解説

生後 1 か月健診が胆道閉鎖症を診断する絶好の機会であることは論をまたない。しかし、新生児～乳児早期には生理的黄疸（満期産児では生後 2 週頃まで、早期産児では生後 3 週頃まで¹⁾）や母乳性黄疸（生後 2～3 ヶ月まで）など間接型ビリルビンが高値を示す症例が多くみられるため、病的な直接型高ビリルビン血症が見逃される危険性がある。加えて、生後 1 か月健診で遷延性黄疸を認めても、全例で直接ビリルビンを含めた採血を行うことは容易ではない。そこで、便色異常や褐色尿の他に胆道閉鎖症を疑うべき症状として肝腫大を取り上げ、上記 CQ を作成した。

【文献検索結果】

この CQ に対して PubMed で 502 件、医中誌で 197 件の文献を抽出し、これらをスクリーニングして遷延性黄疸と肝腫大について記述のある 13 件の論文¹⁻¹³⁾を抽出した。

このうち遷延性黄疸の診療について 2 編のガイドラインが抽出された。

【益の評価】

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) のガイドライン⁶⁾では、正期産の遷延性黄疸では便色異常、褐色尿をチェックし、直接ビリルビンを含むビリルビン採血を含めた精査を行うことが勧められている。米小児科学会 (AAP) のガイドライン²⁾では、遷延性黄疸患者では胆汁うっ滞の検索のために直接ビリルビンを含めたビリルビン採血を益と害を考慮して行い、胆汁うっ滞の徴候がある場合にはさらに精査を行うことが勧められている。

一方、遷延性黄疸で肝腫大の有無と胆道閉鎖症か否かの記述のある 3 件の論文^{4, 7, 8)}のメタ解析を行ったが、バラツキが大きい結果であった（図 4-5）。こ

これらの論文では肝腫大の明確な定義はされておらず、また来院時の肝腫大の有無のみの記載であることがその原因と考えられた。このうち Lee らの前方視的コホート研究⁴⁾では閉塞性黄疸の患者の95%が肝腫大を伴っていたと記述しており、他の症例報告論文^{5, 13)}でも胆道閉鎖症では全例肝腫大を認めたとされている。以上より、肝腫大はエビデンスの強さとしては低いが胆道閉鎖症の存在を疑う重要な所見と考えられた。

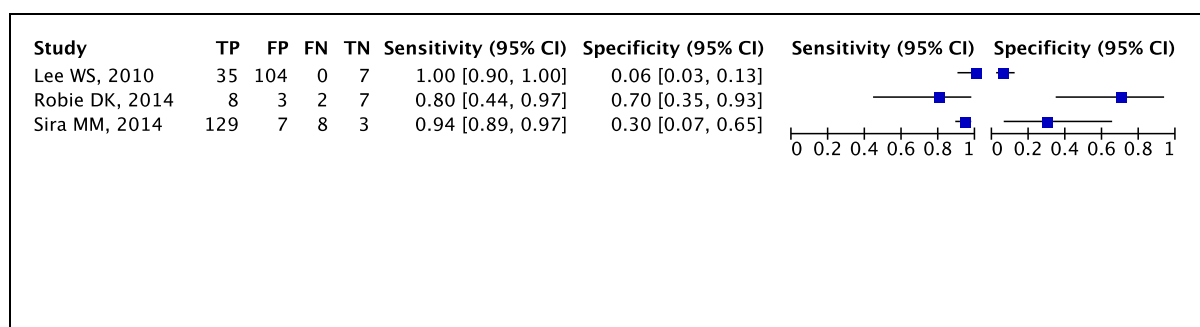
複数のエキスパートオピニオンが遷延性黄疸を認めたときのフローチャートを掲載し^{1, 10, 11)}、1st stepとしてビリルビン分画をチェックすることを勧めている。さらに、遷延性黄疸患者の診察では便色を医療者が直接チェックすることの重要性を記述している^{3, 6, 9, 12)}。

【害の評価】

検査を行うことの害としては、直接ビリルビンの検査コストはわが国の保険制度からは認容できる範囲であり、採血に伴う合併症や苦痛も同様と考えられる。さらに医療者の労力も考慮すべきであるが、それ以上に早期に胆汁うっ滞を鑑別することによる患者への利益が大きいことを重要視した。

【推奨文の作成】

以上より、直接ビリルビン採血は患者に対する益と害のバランスを考慮しても、今回の条件では行うべきと考えられた。生後1か月健診で遷延性黄疸を認めた場合、母乳栄養であるから母乳性黄疸だろうと短絡的に考えず、便・尿の色調および肝腫大に関する慎重な問診と診察を行い、疑わしい場合には積極的に採血を施行すべきである。



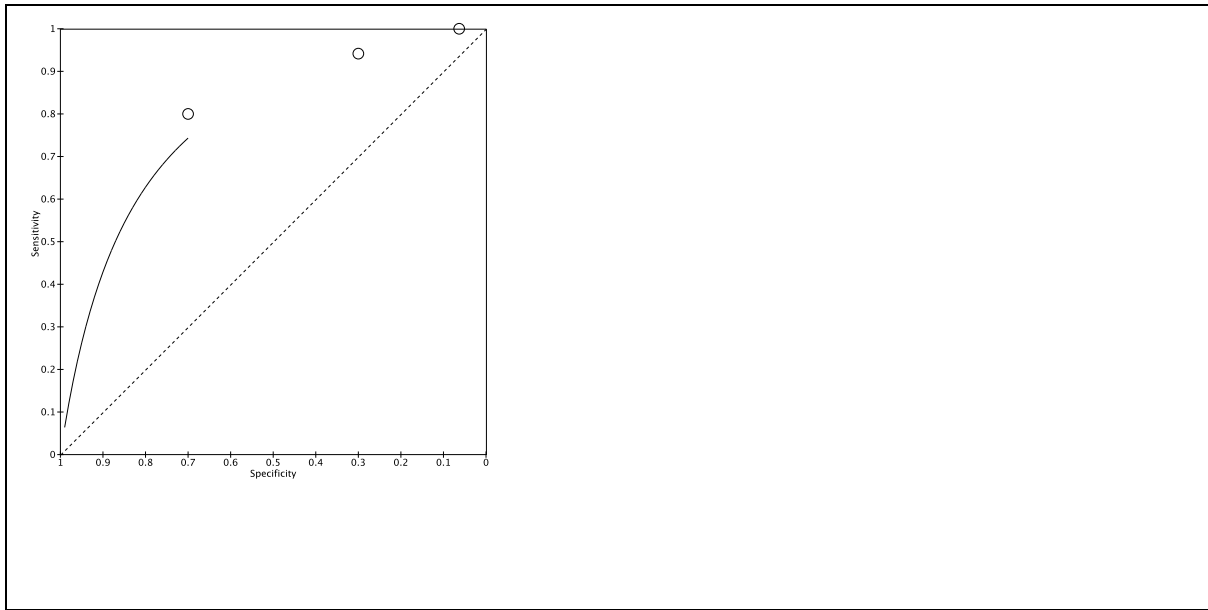


図 4-5 本委員会 SR チームによるメタ解析

【参考文献】

- 1) McKiernan P. 2012. Neonatal jaundice. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 36, 253-6.
- 2) American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. 2004. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics, 114, 297-316.
- 3) Gotze T, Blessing H, Grillhosl C, et al. 2015. Neonatal Cholestasis - Differential Diagnoses, Current Diagnostic Procedures, and Treatment. Front Pediatr, 3.
- 4) Lee W.S, Chai P.F. 2010. Clinical features differentiating biliary atresia from other causes of neonatal cholestasis. Ann Acad Med Singapore, 39, 648-54.
- 5) Li S.X, Zhang Y. Sun M, et al. 2008. Ultrasonic diagnosis of biliary atresia: a retrospective analysis of 20 patients. World J Gastroenterol, 14, 3579-82.
- 6) NICE clinical guideline 98 2010. Neonatal Jaundice. National Institute for Health and Clinical Excellence.
- 7) Robie D.K, Overfelt S.R, Xie L. 2014. Differentiating biliary atresia

- from other causes of cholestatic jaundice. Am Surg, 80, 827-31.
- 8) Sira M. M, Taha M, Sira A. M. 2014. Common misdiagnoses of biliary atresia. Eur J Gastroenterol Hepatol, 26, 1300-5.
- 9) 位田 忍 2004. 【そこが知りたい小児の肝・胆道疾患】 乳児検診で肝臓が大きいと判断した場合の対応は? 小児内科, 36, 1226-7.
- 10) 原田 英明, 中嶋 英輔, 芳野 信 2001. 【周産期と肝臓・肝機能】 新生児遷延性黄疸. 周産期医学, 31, 641-5.
- 11) 山内 芳忠 2011. 【これが大切!1 ヶ月以内の新生児疾患】 症候からみた鑑別診断のしかた 遷延性黄疸. 小児科診療, 74, 557-61.
- 12) 別所 一彦, 虫明 聡太郎 2007. 【症候からみた小児の診断学】 腹部の症候 肝腫大. 小児科診療, 70, 457-60.
- 13) 木村 貞美, 中長 摩利子, 位田 忍 2007. 新生児期に黄色便であったが直接ビリルビンの上昇が発見のきっかけになった胆道閉鎖の2例. 大阪府立母子保健総合医療センター雑誌, 23, 58-62.

CQ4 術中胆道造影は胆道閉鎖症の診療に有用か

推奨：術中胆道造影によって胆道閉鎖症以外の疾患の除外と胆道閉鎖症の病型分類がなされ、病型により予後が異なり予後予測に有用であることから、術中胆道造影の施行を推奨する。

推奨の強さ「1」：強く推奨する（一致率 87%）

エビデンスの強さ：C（弱）

解説

この CQ に関しては、術中胆道造影実施可能な患者に対して、1) 造影所見による予後予測、2) 造影に伴う合併症に関して文献検索を行い、推奨文を作成した。

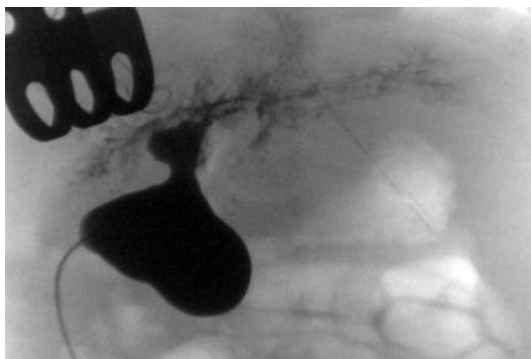


図 4-6 術中胆道造影

（出典： 野坂俊介、宮崎治 【胎児・新生児の肝・胆道疾患】 画像診断 肝・胆道疾患における胎児 MRI 周産期医学 44(10) 1383-7, 2014. 東京医学社より許諾の元に転載）

【文献検索結果】

この CQ に対して PubMed で 44 件、医中誌で 35 件の文献を抽出し、これらをスクリーニングした。文献検索の結果、1)、2) のいずれについても、介入研究、観察研究ともに認められず、存在したのは胆道閉鎖症に対する胆道造影の症例集積論文¹⁻⁴⁾のみであった。

【益の評価】

- ・ 造影所見による予後予測に関して

術中胆道造影可能な胆道閉鎖症に対し肝内・外胆管造影所見により分類が行われ、その分類により予後予測（自己肝生存）が検討されている。千葉ら⁴⁾は、I型の肝内胆管像をおぼろ状（雲状）、小嚢胞像、混合型に分類し、小嚢胞像で黄疸持続例が多く、予後不良と示している。Nioら³⁾は、I型とII・III型における移植なし生存率、全生存率を検討し、I型が統計学的に優位に高いことを示した。また、I型を造影所見より Cloudy type, treelike type, mix type の3群に分け、移植なし生存率を示した（それぞれ、50%, 100%, 97%）。また、Karrerら²⁾により、肝外胆管造影所見で検討が行われた。胆嚢・遠位側総胆管開存、肝外胆管閉塞、近位側胆管開存（いわゆる correctable type）に分類し、5年生存率を算出し、近位側胆管開存 72%, 胆嚢・遠位側総胆管開存 62%, 肝外胆管閉塞 38%という結果となった。つまり、胆道造影は病型を決定するうえで必要であり、自己肝生存などの予後予測に有用であると思われる。

【害の評価】

- ・ 造影に伴う合併症に関して

胆道閉鎖症に対する術中胆道造影の合併症について記載や検討は、症例報告レベルで、胆道閉鎖症を除外するための胆嚢造影で胆嚢穿孔を起こした Biliary hypoplasia の報告¹⁾を認めた。しかし、術中胆道造影は、注意深く行われれば、侵襲は少なく、また、使用する造影剤も大量とはならない。

【推奨文の作成】

一般的に、胆道閉鎖症における自己肝生存は、病型だけでは予測できず、術後の胆管炎・門脈圧亢進症の合併など多因子で影響されると推測できる。しかし、術中胆道造影は、胆道閉鎖症の除外ならびに病型を含めた診断といった点から、標準的な開腹手術の際に省略されることは稀な手技で、注意深く行えば侵襲も少ないことから、施行を推奨する結論に至った。

【参考文献】

- 1) Hirsig J, Rickham PP. 1980. Early differential diagnosis between neonatal hepatitis and biliary atresia. J Pediatr Surg, 15, 13-5.
- 2) Karrer FM, Lilly JR, Stewart BA, et al. 1990. Biliary atresia registry, 1976 to 1989. J Pediatr Surg, 25, 1076-80.
- 3) Nio M, Sano N, Ishii T, et al. 2006. Long-term outcome in type I biliary

atresia. J Pediatr Surg, 41, 1973-5.

- 4) 千葉 庸夫, 大井 竜司, 望月 泉 1986. 先天性胆道閉鎖症の肝外・肝内胆管. 臨床小児放射線研究会雑誌, 2, 16-9.

Q5 胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か？

推奨：肝生検診断の特異性と感受性は高く、術前診断に有用と判定される。しかし、経皮針生検手技は、重篤な合併症や死亡事故を引き起こす可能性がある。また、肝生検を行うことで根治手術の遅れが生じるため、行わないことを提案する。

推奨の強さ「2」：弱く推奨する（一致率 70%）

エビデンスの強さ：C（弱）

解説

この CQ に関しては、肝生検の診断の精度と合併症に関して文献検索を行い、推奨文を作成した。

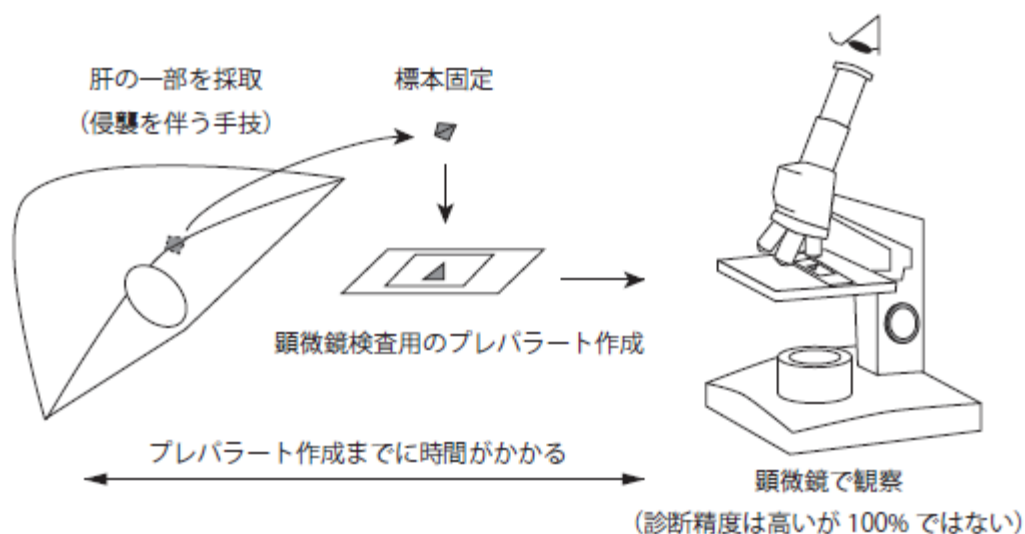


図 4-7 肝生検による胆道閉鎖症の診断

【文献検索結果】

診断の精度に関して PubMed で 92 編、医中誌で 101 編の文献を抽出し、他から 1 件を追加し、最終的に 194 編をスクリーニングして、肝生検に関する 11 編の論文¹⁻¹¹⁾を抽出した。

術前検査のための経皮的肝生検に限定して文献検索し、PubMed で 84 件、医

中誌で 19 件の文献を抽出し、これら 103 編をスクリーニングして肝生検の合併症に関する 12 件の論文^{7, 11-21)}を抽出した。

【益の評価】

5 編の論文^{3, 5, 8, 11, 22)}では、胆道閉鎖症の診断における肝生検の感度や特異性の記述があり、4 編の文献で感度 (95% CI) は 0.93 以上、特異性 (95% CI) は 0.93 以上であった (図 4-8)。これらの研究からは、肝生検の胆道閉鎖診断における有用性は高いと判定される。

しかし、組織判定パネルを作成し 10 人の独立した病理医の判定を調べた結果、平均陽性的中率は 90.7%で、陰性的中率は 67.0%と報告され⁷⁾、病理医間のバラツキが観察されている。また、病理医のバラツキを少なくするためには、スコアリングシステムの構築が有用であったとの報告がある⁴⁾。以上のことより、肝生検の診断能は高く有用であるものの、100%の精度ではなく病理医のバラツキも存在し、最終的な手段ではないと判断される。

【害の評価】

10 編の論文で 2122 回の肝生検が実施され、3 編 (712 回) では合併症の記載はなかったが、残りの 7 編では 2.9~25%の発生頻度と報告され、1410 回の肝生検で 166 件 (11.8%) の発生頻度であった。輸血や手術が必要な合併症は、全論文を合わせると 1.8%であった。また、体格や年齢との合併症の関連では、関係なしとする報告¹⁴⁾や若年者や体格が小さい場合にリスクが高いとする報告^{7, 11, 18)}があった。年齢では、3 ヶ月未満児に高い傾向が報告されていた¹³⁾。本邦の経験豊富な 2 施設からの報告では、適応を選べば安全に施行できるとされている^{20, 21)}。

【推奨文の作成】

胆道閉鎖の確定診断は、術中胆道造影と手術所見によりなされる。術前の肝生検は、診断能は高いが絶対的では無く、しかも本症で施行される年齢は、新生児から乳児期早期で、合併症の発生リスクの高い時期である。しかも、本邦においては、生検から組織診断までの日数が欧米より長いとされ、術前に肝生検を行うことで根治術施行が遅れ、本症の治療において最も重要である早期治療の妨げとなる。そのため、本邦における結論として行わないことを提案する

こととなった。

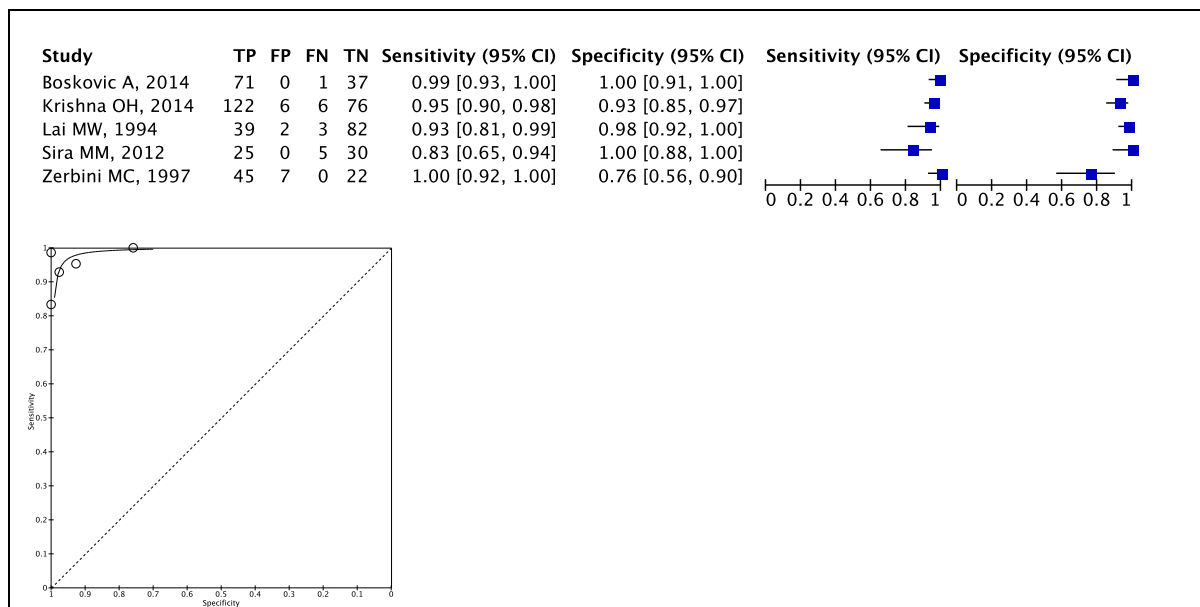


図 4-8 肝生検の胆道閉鎖症診断における肝生検の感度と特異度

【参考文献】

- 1) Abdalla AF, Fathy A, Zalata KR, et al. 2013. Morphometric assessment of liver fibrosis may enhance early diagnosis of biliary atresia. World J Pediatr, 9, 330-5.
- 2) Aktas S, Diniz G, Ortac R. 2003. Quantitative analysis of ductus proliferation, proliferative activity, Kupffer cell proliferation and angiogenesis in differential diagnosis of biliary atresia and neonatal hepatitis. Hepatogastroenterology, 50, 1811-3.
- 3) Boskovic A, Kitic I, Prokic D, et al. 2014. Predictive value of hepatic ultrasound, liver biopsy, and duodenal tube test in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia in Serbian infants. Turk J Gastroenterol, 25, 170-4.
- 4) El-Guindi MA, Sira MM, Sira AM, et al. 2014. Design and validation of a diagnostic score for biliary atresia. J Hepatol, 61, 116-23.
- 5) Lai MW, Chang MH, Hsu SC, et al. 1994. Differential diagnosis of

- extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 18, 121-7.
- 6) Rastogi A, Krishnani N, Yachha S.K, et al. 2009. Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in developing countries. *J Gastroenterol Hepatol*, 24, 97-102.
 - 7) Russo P, Magee J C, Boitnott J, et al. 2011. Design and validation of the biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9, 357-62.
 - 8) Sira MM, El-Guindi MA, Saber MA, et al. 2012. Differential hepatic expression of CD56 can discriminate biliary atresia from other neonatal cholestatic disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 24, 1227-33.
 - 9) Sira MM, Taha M, Sira AM. 2014. Common misdiagnoses of biliary atresia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 26, 1300-5.
 - 1 0) Yeh MM. 2009. Pathologic diagnosis of biliary atresia on liver biopsy: is tissue the issue? *J Gastroenterol Hepatol*, 24, 936-8.
 - 1 1) Zerbini MC, Gallucci SD, Maezono R, et al. 1997. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol*, 10, 793-9.
 - 1 2) Amaral JG, Schwartz J, Chait P, et al. 2006. Sonographically guided percutaneous liver biopsy in infants: a retrospective review. *AJR Am J Roentgenol*, 187, W644-9.
 - 1 3) Azzam RK, Alonso EM, Emerick KM, et al. 2005. Safety of percutaneous liver biopsy in infants less than three months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 41, 639-43.
 - 1 4) Cohen MB, HH A. Kader, Lambers D, et al. 1992. Complications of percutaneous liver biopsy in children. *Gastroenterology*, 102, 629-32.
 - 1 5) El-Shabrawi MH, El-Karakasy HM, Okahsa SH, et al. 2012. Outpatient blind percutaneous liver biopsy in infants and children: is it safe? *Saudi J Gastroenterol*, 18, 26-33.
 - 1 6) Lichtman S, Guzman C, Moore D, et al. 1987. Morbidity after

- percutaneous liver biopsy. Arch Dis Child, 62, 901-4.
- 1 7) Potter C, Hogan M.J, Henry-Kendjorsky K, et al. 2011. Safety of pediatric percutaneous liver biopsy performed by interventional radiologists. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 53, 202-6.
- 1 8) Short SS, Papillon S, Hunter CJ, et al. 2013. Percutaneous liver biopsy: pathologic diagnosis and complications in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 57, 644-8.
- 1 9) Westheim BH, Aagaes I, Ostensen AB, et al. 2013. Effect of operator experience and frequency of procedure performance on complication rate after ultrasound-guided percutaneous liver biopsies. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 57, 638-43.
- 2 0) 乾 あやの, 十河 剛, 小松 陽樹 2004. 【そこが知りたい小児の肝・胆道疾患】 小児期の肝生検適応とコツは? 小児内科, 36, 1367-9.
- 2 1) 藤澤 知雄 2002. 【わかりやすい親への説明マニュアル】 病棟診療 肝生検. 小児科診療, 65, 1838-41.
- 2 2) Krishna OH, Sultana N, Malleboyina R, et al. 2014. Efficacy of the seven feature, fifteen point histological scoring system and CD56 in interpretation of liver biopsies in persistent neonatal cholestasis: a five-year study. Indian J Pathol Microbiol, 57, 196-200.

CQ6 胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か？

推奨：葛西手術時に採取した肝・肝門部結合塊の病理組織所見は自己肝生存の予測に有用であり、治療方針を決める際に参考とすることを推奨する

推奨の強さ「1」：強く推奨する（一致率 82%）

エビデンスの強さ：C（弱）

解説

本 CQ では、BA の自己肝生存と初回手術時の肝・肝門部結合組織の病理所見との関連につき検討した論文をレビューし、ガイドライン作成委員の経験と見解を盛り込んだ上で、推奨草案を作成した。

【文献検索結果】

まず PubMed で 245 件、医中誌で 104 件、ハンドサーチで 5 件の計 354 論文から、BA の予後・治療成績と病理組織所見との関連に言及した論文 29 件を抽出した。葛西手術時の肝生検所見と治療経過との関連をのべた論文は 22 編¹⁻²²⁾あり、組織所見として、線維化、ductal plate malformation (DPM)、細胆管増生^{9, 10, 13, 21)}、肝細胞の巨細胞化^{3, 6, 10, 21)}、などを取り上げていた。これら所見の中から肝線維化と DPM につき検証し、次いで肝門部結合組織塊の切離断端における微小胆管の所見に着目した。

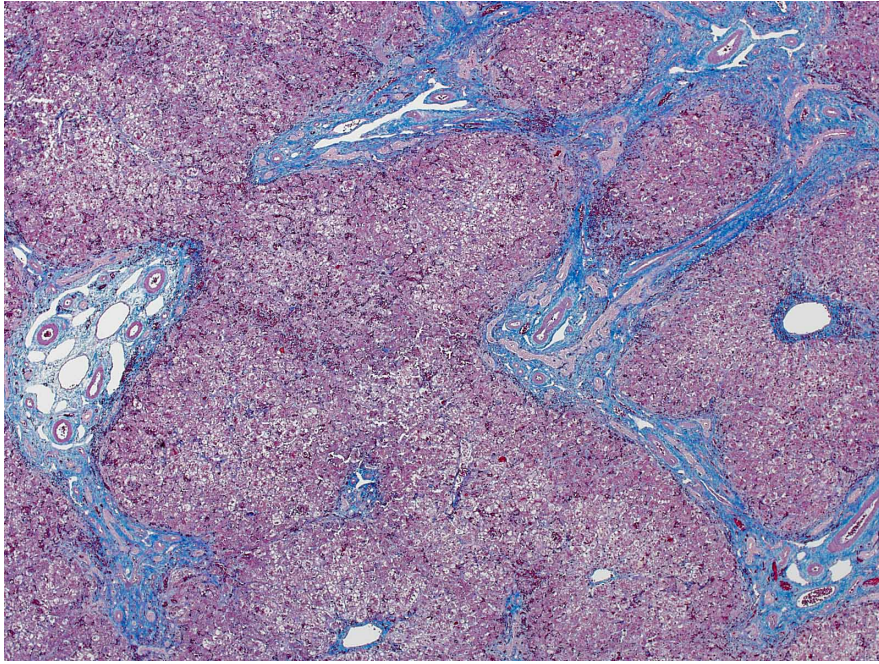


図 4-9 胆道閉鎖症における肝線維化（アザン染色）

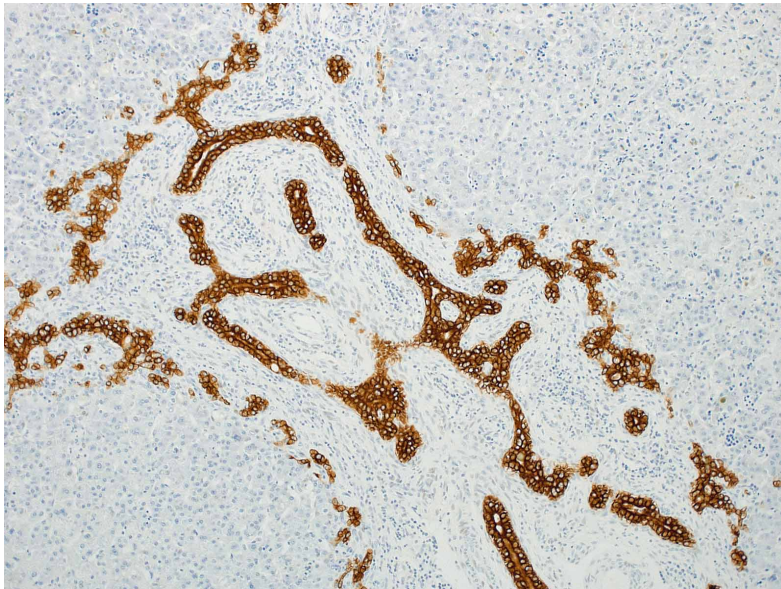


図 4-10 ductal plate malformation (DPM) （CK7 免疫組織化学）

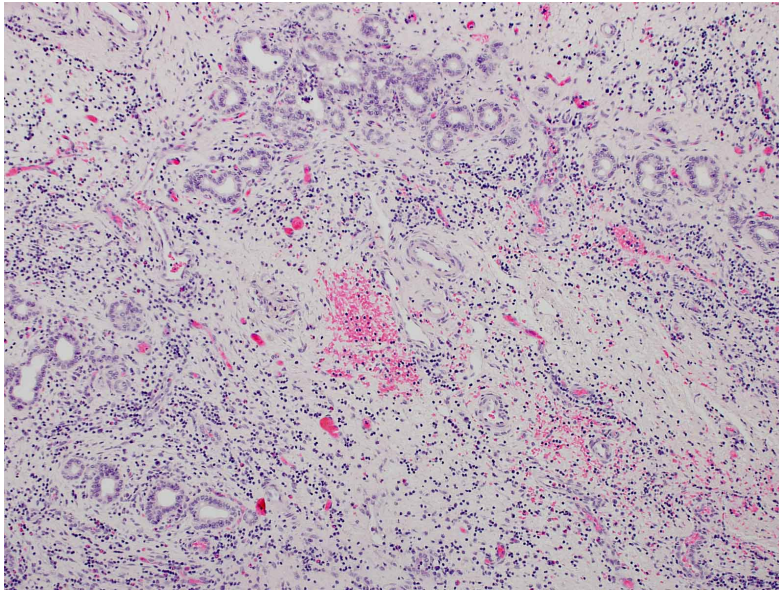


図 4-11 肝門部結合組織塊の微小胆管（ヘマトキシリン・エオジン染色）

【益の評価】

・ 肝線維化について

初回術時の肝線維化と自己肝生存につき検討した 10 論文^{1, 3, 8, 10, 13-16, 18, 19)}から、メタ解析の可能な 4 文献^{13, 15, 18, 19)}を抽出すると（図 4-12）、オッズ比 0.23[0.06, 0.91] ($p=0.04$)と有意差が認められ、肝線維化が軽微なものほど自己肝生存が良好である可能性が示唆された。しかしアウトカムの判定が論文執筆時になされフォローアップ期間が短い報告¹⁵⁾を除くと、有意差は検出されなかった ($p=0.11$)。自己肝生存の判定時期にバリエーションがあったり^{13, 18, 19)}、線維化の定義に統一がなかったりする¹⁹⁾点は留意する必要がある。総じて、肝線維化の程度が予後に関連するとする報告^{8, 13-15, 18)}と、関連しないとする報告^{1, 3, 10, 16, 19)}が混在する。文献を総括し、初回術時の肝線維化と自己肝生存は相関するとは言い難いと判定した。

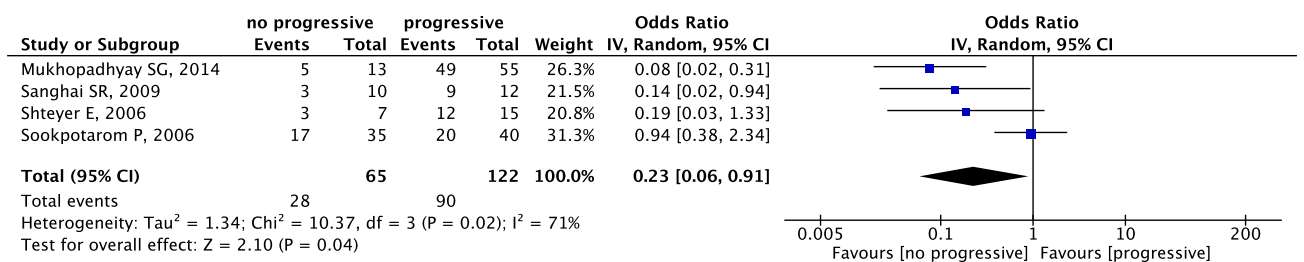


図 4-12 肝線維化と自己肝生存の関係に関するメタ解析

- Ductal plate malformation (以下 DPM)について

胎児期肝内には ductal plate が生じ、これが改変(リモデリング)することで肝内胆管が形成される。DPM は、ductal plate がリモデリングの障害をきたした病態とされ、門脈域のグリソン・血管群を中心に微小胆管様構造が同心円状に配列し¹²⁾、その組織所見は BA を含む種々小児肝胆道疾患で認められる²³⁾。BA の胎児期発症を示唆する所見としても注目され、その同定率と BA の重症度や予後との関連を検討した報告が散見される。短期予後のアウトカムとして、術後の steroid 投与量や葛西術後黄疸消失との関係を検討したものがあるが、いずれも症例対象研究で^{2, 17, 22, 24)}結論はでていない。一方、DPM と自己肝生存の関連に言及した論文は 6 編^{3, 10, 12-14, 22)}あり、この中から 3 編を抽出しメタ解析を行った^{12, 14, 22)}(図 4-13)。観察期間が短い¹²⁾、アウトカム判定が 2 年自己肝生存である¹⁴⁾、症例数が少ない^{12, 22)}などバイアスリスクは高く、DPM の有無は長期予後に関係しないと判定した(オッズ比 4.36[0.20, 97.33] (p=0.35))。6 論文中、3 論文は DPM と予後に関連あり¹²⁻¹⁴⁾とし、3 編^{3, 10, 22)}が関連なしと報告している。エビデンス総体を考慮し、DPM は自己肝生存に有意な影響を与えないと結論した。

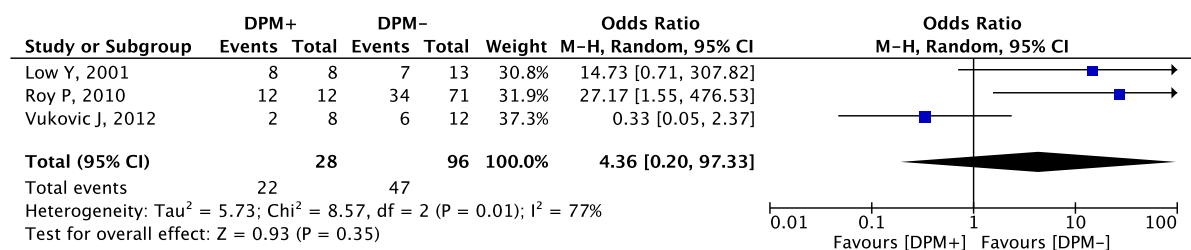


図 4-13 DPM と自己肝生存の関係に関するメタ解析

- 肝門部結合組織塊の切離断端に認められる微小胆管について

従来から、BA の肝門部結合組織塊の切離断端に認められる微小胆管の有無や胆管径と、術後の予後につき議論されてきた^{1, 4, 13-15, 25-31)}。自己肝生存率につき言及した論文は 9 編^{1, 4, 13-15, 27-29, 31)}抽出され、5 件がメタ解析可能であった^{1, 13, 15, 28, 31)}。メタ解析では、肝門部微小胆管径が大きいほど(もしくは存在すると)長期予後が良好であることが示唆された(オッズ比 0.25[0.14, 0.46] (p<0.0001)) (図 4-14)。前出の検出バイアスの高い報告¹⁵⁾を除いても、オッズ比 0.22[0.11, 0.45] (p<0.0001)で有意差は認められた。ちなみに、各論文

のグループ分けの定義は、微小胆管径 150 μm ¹⁾, 50 μm ²⁸⁾, 150 μm ¹³⁾, 200 μm ¹⁵⁾ および微小胆管の有無³¹⁾であった。福澤ら³¹⁾は、切離断端の微小胆管の有無は減黄率や長期予後に相関するが、最大径は予後に影響しないとし、その理由として手術や標本作成時の影響を指摘している。またアウトカムは5年^{1, 28, 31)}および10年¹³⁾自己肝生存率となっていた。

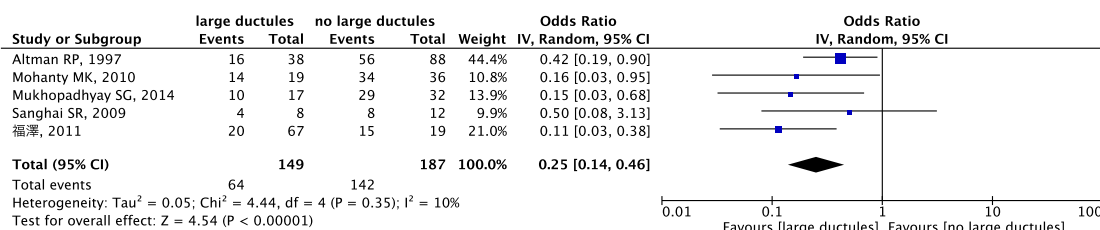


図 4-14 微小胆管径と自己肝生存の関係に関するメタ解析

メタ解析に供さなかった4報の論旨は以下のとおりである。Tan らは、微小胆管を認めない例や直径 100 μm 未満の胆管が少数しか存在しない例で自己肝生存が不良とし²⁹⁾、Roy らは、径 150 μm 以上の微小胆管を有する群で、黄疸なし2年生存が良好とした¹⁴⁾。また Mizra ら²⁷⁾は、黄疸なし自己肝生存例で切離断端の胆管の数が多く最大径が大きく、かつ胆管増殖が目立つとした。さらに Baerg ら⁴⁾は自己肝生存例と小児期肝移植施行例の初回手術時の肝門部胆管径を比較し、前者は平均 247 μm で後者 163 μm より胆管径が大きいと報告した。

以上の知見より、肝門部組織塊における微小胆管の病理組織学的所見は自己肝生存の予測に有用と判定した。

【害の評価】

害の評価として、検査コストの増加に関する文献検索が施行されたが、害に関する記載は検索範囲で認められなかった。

【推奨文の作成】

抽出論文は、手術時日齢、病型、フォロー期間が調整されていないものが多く、アウトカム判定時期も論文ごとに異なるため、メタアナリシスではバイアスリスクが高くなっている。今後、これらを見据えた大規模研究を実施することにより、本項を再評価することが切望される。臨床の現場では肝・肝門部結合組織の病理組織所見に基づき、術後 steroid の投与法や再手術・肝移植適応を

吟味する場面が多いことに鑑み、本推奨文とした。

【参考文献】

- 1) Altman RP, Lilly JR, Greenfield J, et al. 1997. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia: twenty-five years of experience from two centers. *Ann Surg*, 226, 348-53.
- 2) Arii R, Koga H, Arakawa A, et al. 2011. How valuable is ductal plate malformation as a predictor of clinical course in postoperative biliary atresia patients? *Pediatr Surg Int*, 27, 275-7.
- 3) Azarow KS, Phillips MJ, Sandler AD, et al. 1997. Biliary atresia: should all patients undergo a portoenterostomy? *J Pediatr Surg*, 32, 168-72.
- 4) Baerg J, Zuppan C, Klooster M. 2004. Biliary atresia—a fifteen-year review of clinical and pathologic factors associated with liver transplantation. *J Pediatr Surg*, 39, 800-3.
- 5) Chen J, Li G, Liu J, et al. 2001. Ultrastructure of intrahepatic biliary canaliculi and prognosis of congenital biliary atresia. *Chin Med J*, 114, 991-3.
- 6) Hossain M, Murahashi O, Ando H, et al. 1995. Immunohistochemical study of proliferating cell nuclear antigen in hepatocytes of biliary atresia: a parameter to predict clinical outcome. *J Pediatr Surg*, 30, 1297-301.
- 7) Kang N, Davenport M, Driver M, et al. 1993. Hepatic histology and the development of esophageal varices in biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 28, 63-6.
- 8) Karrer FM, Lilly JR, Stewart BA, et al. 1990. Biliary atresia registry, 1976 to 1989. *J Pediatr Surg*, 25, 1076-80.
- 9) Kobayashi H, Puri P, O'Brian D. S, et al. 1997. Hepatic overexpression of MHC class II antigens and macrophage-associated antigens (CD68) in patients with biliary atresia of poor prognosis. *J Pediatr Surg*, 32, 590-3.

- 1 0) Lampela H, Kosola S, Heikkila P, et al. 2014. Native liver histology after successful portoenterostomy in biliary atresia. *J Clin Gastroenterol*, 48, 721-8.
- 1 1) Liu C, Chiu JH, Chin T, et al. 2000. Expression of fas ligand on bile ductule epithelium in biliary atresia—a poor prognostic factor. *J Pediatr Surg*, 35, 1591-6.
- 1 2) Low Y, Vijayan V, Tan CE. 2001. The prognostic value of ductal plate malformation and other histologic parameters in biliary atresia: an immunohistochemical study. *J Pediatr*, 139, 320-2.
- 1 3) Mukhopadhyay SG, Roy P, Chatterjee U, et al. 2014. A histopathological study of liver and biliary remnants in the long-term survivors (>10 years) of cases of biliary atresia. *Indian J Pathol Microbiol*, 57, 380-5.
- 1 4) Roy P, Chatterjee U, Ganguli M, et al. 2010. A histopathological study of liver and biliary remnants with clinical outcome in cases of extrahepatic biliary atresia. *Indian J Pathol Microbiol*, 53, 101-5.
- 1 5) Sanghai SR, Shah I, Bhatnagar S, et al. 2009. Incidence and prognostic factors associated with biliary atresia in western India. *Ann Hepatol*, 8, 120-2.
- 1 6) Santos JL, Kieling CO, Meurer L, et al. 2009. The extent of biliary proliferation in liver biopsies from patients with biliary atresia at portoenterostomy is associated with the postoperative prognosis. *J Pediatr Surg*, 44, 695-701.
- 1 7) Shimadera S, Iwai N, Deguchi E, et al. 2008. Significance of ductal plate malformation in the postoperative clinical course of biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 43, 304-7.
- 1 8) Shteyer E, Ramm GA, Xu C, et al. 2006. Outcome after portoenterostomy in biliary atresia: pivotal role of degree of liver fibrosis and intensity of stellate cell activation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 42, 93-9.
- 1 9) Sookpotarom P, Vejchapipat P, Chittmittrapap S, et al. 2006. Short-term results of Kasai operation for biliary atresia: experience

- from one institution. *Asian J Surg*, 29, 188-92.
- 2 0) Suominen JS, Lampela H., Heikkila P, et al. 2014. Myofibroblastic cell activation and neovascularization predict native liver survival and development of esophageal varices in biliary atresia. *World J Gastroenterol*, 20, 3312-9.
- 2 1) Vazquez-Estevez J, Stewart B, Shikes RH, et al. 1989. Biliary atresia: early determination of prognosis. *J Pediatr Surg*, 24, 48-50.
- 2 2) Vukovic J, GrizeljR, Bojanic K, et al. 2012. Ductal plate malformation in patients with biliary atresia. *Eur J Pediatr*, 171, 1799-804.
- 2 3) Desmet VJ. 1992. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology*, 16, 1069-83.
- 2 4) Czubkowski P, Cielecka-Kuszyk J, Rurarz M, et al. 2015. The limited prognostic value of liver histology in children with biliary atresia. *Ann Hepatol*, 14, 902-9.
- 2 5) Davenport M, Gonde C, Redkar R, et al. 2001. Immunohistochemistry of the liver and biliary tree in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 36, 1017-25.
- 2 6) Langenburg SE., Poulik J, Goretsky M, et al. 2000. Bile duct size does not predict success of portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 35, 1006-7.
- 2 7) Mirza Q, Kvist N, Petersen B. L. 2009. Histologic features of the portal plate in extrahepatic biliary atresia and their impact on prognosis--a Danish study. *J Pediatr Surg*, 44, 1344-8.
- 2 8) Mohanty MK, Gupta SD, Bhatnagar V. 2010. Surgical outcome in relation to duct size at the porta hepatis and the use of cholagogues in patients with biliary atresia. *Trop Gastroenterol*, 31, 184-9.
- 2 9) Tan CE, Davenport M, Driver M, et al. 1994. Does the morphology of the extrahepatic biliary remnants in biliary atresia influence survival? A review of 205 cases. *J Pediatr Surg*, 29, 1459-64.
- 3 0) 仁尾 正記, 大井 龍司, 千葉 庸夫 1991. 胆道閉鎖症における肝門部

近傍の肝内胆管の構造 コンピュータグラフィックスを用いた連続切片からの3次元再構成による検討. 小児外科, 23, 216-23.

- 3 1) 福澤 宏明, 漆原 直人, 福本 弘二 2011. 胆道閉鎖症における、手術日齢と肝門部索状物内微小胆管の長期予後への影響. 日本小児外科学会雑誌, 47, 303-8.

第5章 治療

第1節 治療総論

第1項 胆道閉鎖症疑い患者に対する術前準備

胆道閉鎖症では肝内胆汁うっ滞により時間の経過と共に肝組織が破壊されていくため、早期に手術を行うことが重要で、経静脈的にビタミンKを投与して出血傾向の是正を図ることを始めとした迅速な術前準備が求められる。手順に従って手術を行えば輸血が必要となる程の術中出血に遭遇することは少ないが、肝障害の進行した例では凝固障害や門脈圧亢進による側副血行路の発達等により、予想以上の出血を来すこともあるので、MAPと新鮮凍結血漿を準備しておく。また、手術前にできるだけ大腸を空虚にしておくで大腸ガスが手術の妨げとなりにくい。手術体位は仰臥位とし、術野を浅くするため背枕を入れるのも良い。手術開始直前に抗生剤の経静脈的投与を行う。

第2項 胆道閉鎖症手術（葛西手術）

胆道閉鎖症が特異的な疾患であることを最初に報告したのは Thomson¹⁾で(1892年)、1916年には Holmes²⁾が correctable type と noncorrectable type に分類した。correctable type に対する初の手術成功例は 1928 年に Ladd³⁾によって報告され、noncorrectable type に対する初の手術成功例は 1959 年に葛西ら⁴⁾により報告された。以来、hepatic portoenterostomy（肝門部腸吻合術：葛西手術）は多くの長期生存者を得る事が出来、世界に広く受け入れられている。葛西手術は様々な手技の改良が図られて来たが、取り分け肝門部結合織の切除範囲および深さをどの程度行うかが重要なポイントとなっている。そこで、肝門部結合織の切離操作に関するシステマティックレビューを行い、英文論文2編、邦文論文5編が最終的に採用された。なお、腹腔鏡手術に関する論文についてのレビューは実施しなかった。

Kimura ら⁵⁾は、37例の胆道閉鎖症に対する症例対照研究を行い、肝門部結合織を肝臓まで切り込む“supra-portal”、肝臓には切り込まない

“portal”、肝門部結合織が遺残するレベルの“infra-portal”について検討した結果、胆汁排泄が認められたのは、“supra-portal”では9例中1例(11.1%)で2年以上の自己肝生存例は無く、“portal”では25例中19例(76.0%)で2年以上の自己肝生存例が8例、“infra-portal”では3例中0

例で2年以上の自己肝生存例も無かった。肝門部結合織の切離ラインには至適レベルが存在する、ということを示唆している点で重要であるが、研究が実施されたのは40年以上も前であり、また、群分けにバイアスが存在すること、“portal”のグループでも肝門部結合織の切離方法が一定していないなどから、エビデンスとしては限定的と考えられる。

Kobayashi ら⁶⁾は、胆道閉鎖症14例に対して肝門部で結合織を明らかにし、結合織と尾状葉との境界部に糸をかけ、肝臓へ切り込むことが無い様、また、切除範囲は左右の門脈の内側である様に注意しながら、肝門部結合織と肝臓との境界を切離すると共に、腸管の縫合に際しては粘膜を外翻させて切離面にかからないよう留意するという方法を実施した。その結果、14例中13例(92.9%)で術後のビリルビンが2mg/dl以下となった。本研究は症例集積研究であり、エビデンスとしては限定的と考えられる。

安藤ら⁷⁾、橋本ら⁸⁾、増山ら⁹⁾、仁尾ら¹⁰⁾は、それぞれの施設における工夫を凝らした肝門部結合織塊の切離方法を記述しているが、いずれもその切離ラインは肝被膜レベルである(図5-1)。肝門部結合織塊の切除範囲は、安藤、橋本、仁尾では左右の門脈の内側で、増山は門脈右枝の第一分枝によって形成される三角部および門脈臍部内・外側部の可及的広範囲としている。これら4施設の黄疸消失率は70~80%であった。なお、1989年から2014年までの胆道閉鎖症全国登録の集計¹¹⁾では、黄疸消失率は61.0%でIII型のみに限ると58.9%であった。

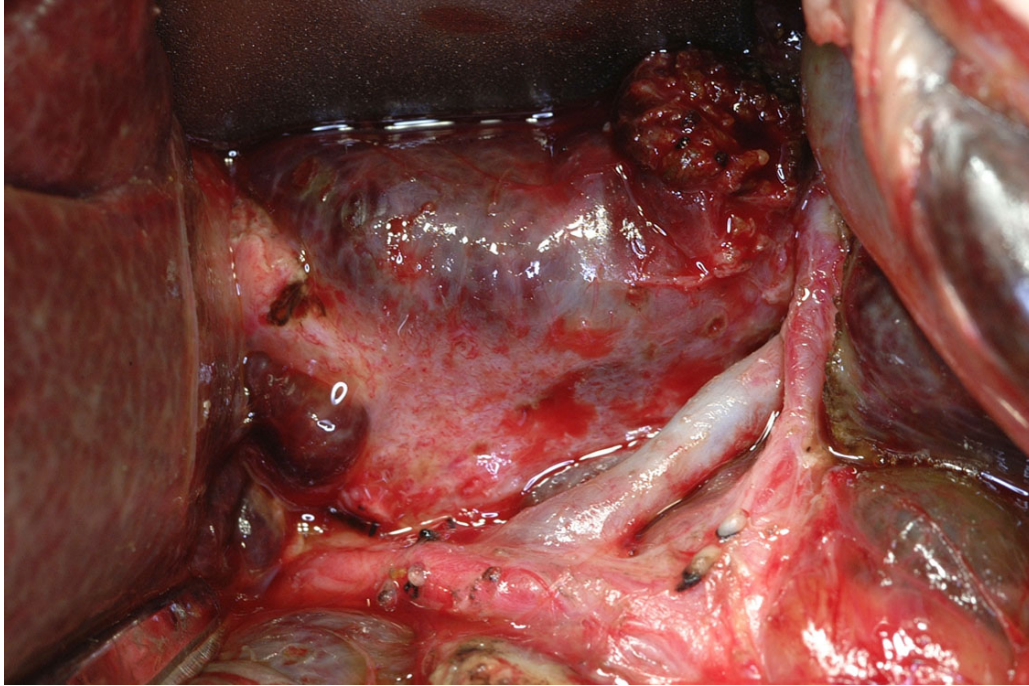


図 5-1：肝門部結合組織を切除した後の肝門部

第3項 術後胆管炎と逆流防止手術

胆道閉鎖症に対する標準術式として肝門部空腸吻合術（葛西手術）が施行されているが、肝門部における胆管は肉眼的に見えない程細いため、粘膜-粘膜縫合を行う事は不可能であり、さらに、胆汁流量も少ない事から術後に胆管炎を生じ易い。

Nio ら¹²⁾は 20 年以上生存した胆道閉鎖症患者 92 例を対象とした症例対照研究において、自己肝生存 72 例の良好群と持続性黄疸のある不良群 20 例の 2 群に分け、手術時年齢、黄疸消失期間、早期の胆管炎の有無について 2 群間で検討した結果、不良群では 75%に胆管炎が認められたのに対して、良好群では 47%であり、黄疸消失時間に加え術後早期の胆管炎が長期生存者にとっても有意に ($p=0.028$) 影響を与えているとしている。また、Qiao ら¹³⁾の 244 例の検討でも、90 日以上の手術例および術後胆管炎のみられた症例が、Kaplan-Meier 生存曲線で有意に ($p<0.001$) 予後不良であることを示している。

胆道閉鎖症術後胆管炎は予後を不良にしているため、これを防ぐ目的で抗生剤投与を含め、外瘻術や人工腸弁形成術などの逆流防止手術などが施行されている。しかし、外瘻術の胆管炎発症率(33%)と非外瘻術の胆管炎発症率(32%)に違いが無かったとの報告¹⁴⁾や、外瘻造設に伴う害などが指摘

され¹⁵⁾、近年では外瘻術は施行され無くなってきた¹¹⁾。そこで、再建術式における逆流防止手術についてシステマティックレビューを実施した結果、英文8編、邦文2編が検索でき、手術の内容は9編が重積型人工腸弁、1編が spur valve についてであった。胆管炎発症率の減少および自己肝生存率の向上についての検討がされた8編のうち2編において、人工腸弁が胆管炎発症率を減少させると結論づけており、6編では発症率を減少し得なかったと結論づけている。

Nakajo ら¹⁶⁾の症例集積研究では、人工腸弁付加手術15例のうち13例で胆汁排泄を得、これらの例では術後2年から5年において胆管炎の発症は無かったと報告しているが、本研究はコントロールが存在せずエビデンスの強さは低い。

Saeki ら¹⁷⁾の症例対照研究では、1984年から1989年にかけて人工腸弁付加手術を実施した14例のうち13例で胆汁排泄を得、胆管炎の発症も無かった。一方、1975年から1984年にかけての50例では、42例に胆汁排泄を認め、18例に胆管炎の発症をみたとして人工腸弁の有用性を報告している。ただし、本研究では人工腸弁の有無により経過観察期間に大きな差があることがバイアスとなり注意を要する。

Sartorelli ら¹⁸⁾の症例対照研究では、1983年から1993年の胆道閉鎖症50例のうち、inclusion criteriaを満たした38例を人工腸弁の有無で2群に分けて後方視的に検討した結果、38例全例で胆管炎を発症し、胆管炎発症回数にも有意差は認めず、黄疸消失については人工腸弁あり群で10/19(53%)、人工腸弁無し群で9/19(47%)であり、有意差は無かったとしている。この報告では胆管炎発症率が通常より高率であることに注意を要する。

Bowles ら¹⁹⁾の症例集積研究では、1984年から1998年に spur valve 付加手術を行った20症例の検討を行い、胆管炎が9例に延べ18回発症し、報告時点での自己肝生存は6例で、このうち5例に対して人工腸弁の逆流の有無を造影検査で検索した結果、全例において逆流はみられ無かった。しかし、5例中2例では胆管炎をそれぞれ1回と2回発症しており、著者らは胆道閉鎖症における胆管炎の発症に逆流が関与する可能性は余り高く無いとしている。本研究はコントロールが存在しない研究であり、エビデンスの強さは低い。

Chung ら²⁰⁾ の症例対照研究では、1986 年から 1997 年の胆道閉鎖症 41 例中 inclusion criteria を満たした 39 例を、Roux-Y 脚 40cm のオリジナル葛西手術 20 例、Roux-Y 脚 40cm に人工腸弁を付加した 10 例、60cm の long Roux-Y 脚の葛西手術 9 例の 3 群で検討した結果、胆管炎発症率はそれぞれ 10 例 (50%)、5 例 (50%)、3 例 (33%) で、3 群間に有意差を認め無かった。また、39 例のうち 16 例 (41.0%) で黄疸消失を得たが、手術日齢、性別、胆管炎防止術式、胆管炎発症について多変量解析を実施したところ、胆管炎発症は胆管炎防止術式とは有意差が無く、手術日齢と有意 (オッズ比 5.74、 $p=0.0395$) であったとしている。ただし、本研究では術式がどのように選択されたかが記載されておらず、この点にバイアスを認める。

Komuro ら²¹⁾ の症例対照研究では、1974 年から 1999 年の胆道閉鎖症 36 例の検討を行い、1984 年以前の人工腸弁無し 7 例の胆管炎発症は 4 例 (57.1%) で、1984 年以降の人工腸弁あり 29 例の胆管炎発症は 10 例 (34.5%) であった。論文には記述されていないが、この症例数で Fisher の確率検定を実施すると、 $p=0.394$ で両群間に有意差を認め無かった。本研究は経過観察期間に違いがある点が大きなバイアスとなる。

Ogasawara ら²²⁾ の非ランダム割り付け介入研究では、1998 年から 2001 年の胆道閉鎖症 21 例を、前方視的に非ランダムに人工腸弁あり 10 例、人工腸弁無し 11 例に分けて検討した結果、胆管炎の発症は人工腸弁あり群が 5/10 (50%)、人工腸弁無し群が 6/11 (55%) で両群間に有意差を認め無かった。黄疸消失率でも、人工腸弁あり群が 9/10 (90%)、人工腸弁無し群が 7/11 (63.6%) で両群間に有意差を認めなかった。本研究は割り付けが非ランダムであることと、対象人数が比較的少人数であるというバイアスを認める。

仁尾ら²³⁾ の症例対照研究では、1982 年から 1990 年の駿河 II 法症例 52 例と、1991 年から 2001 年の重積弁 + spur valve 症例 45 例の比較検討を行い、胆管炎発症率は 57.7% vs 40% ($p=0.0822$)、黄疸消失率は 73.1% vs 62.2% ($p=0.2529$) でいずれも有意差を認めなかった。本研究では historical control であることのバイアスと、コントロールが駿河 II 法であることに注意を要する。

一方、逆流防止手術に伴う害については 2 編の症例報告があり、Nichol ら²⁴⁾ は重積弁の部位に術後 20 年経過して形成された胆石イレウスを報告

しており、小野ら²⁵⁾は人工腸弁が原因と考えられる小腸捻転症の1例を報告している。

2014年の胆道閉鎖症全国登録集計¹¹⁾では、単純Roux-Y吻合が2,078例、人工腸弁付加Roux-Y法が580例登録されており、胆管炎の発生は単純Roux-Y吻合では869例(41.8%)で、人工腸弁付加Roux-Y法では196例(33.3%)であり、Fisherの確率検定は $p=0.0005$ であった。また、黄疸消失は単純Roux-Y吻合では1,293例(62.2%)で、人工腸弁付加Roux-Y法では357例(61.6%)であり、Fisherの確率検定は $p=0.7717$ であった。ただし、この検定は他の交絡因子(手術日齢、病型など)が考慮されておらず注意を要する。

逆流防止弁の形成は、必ずしも手術成績の向上に結びつかないなどの理由から、胆道閉鎖症全国登録集計による再建術式の推移にみられるように(図5-2)、近年では単純Roux-Y吻合を施行する施設が増え、また、Roux-Y脚を長く取る再建法も増加しつつある。これは、将来肝移植となった場合において、肝が摘出される際にRoux-Y脚の一部が切除されて短くなる事も考慮に入れた結果と考えられる。胆道閉鎖症における胆管炎の発生原因は、腸内細菌の単純な逆流よりも、さらに複雑な機序による可能性が示唆される。

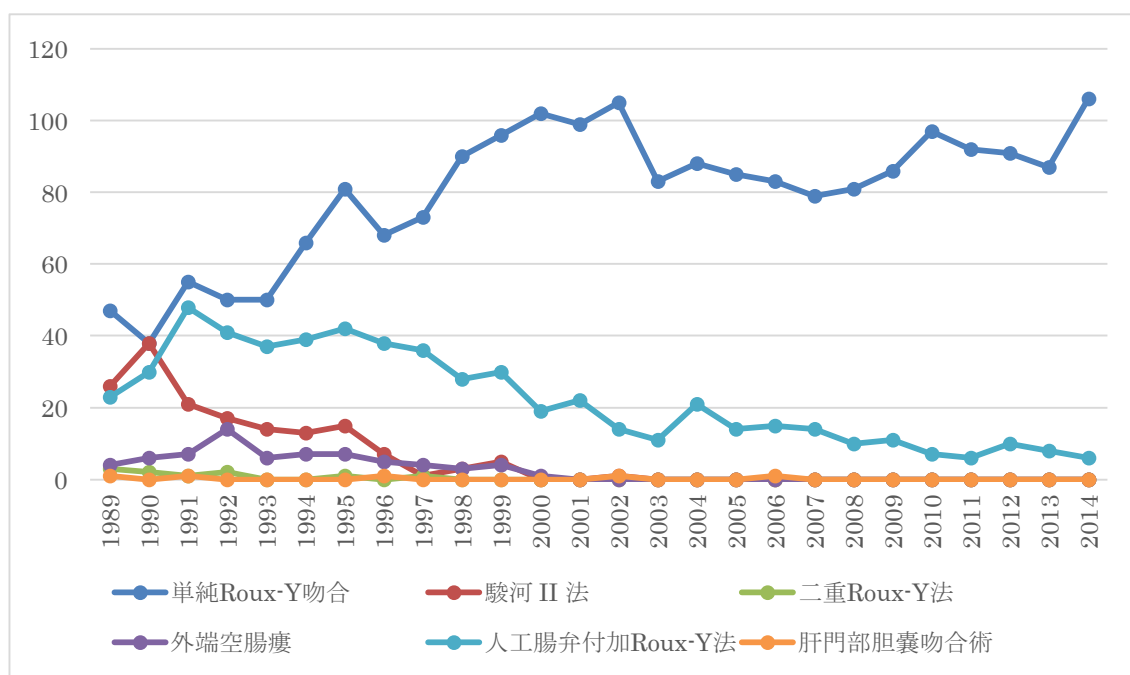


図5-2：胆道閉鎖症全国登録集計(2014年)による再建術式の推移

参考文献

- (1) Thomson, J. : On congenital obliteration of the bile-ducts. *Edinb Med J* 1891-1892; 37: 523.
- (2) Holmes, J.B. : Congenital obliteration of the bile ducts-diagnosis and suggestions for treatment. *Am J Dis Child* 1916; 11: 405-431.
- (3) Ladd, W.E. : Congenital atresia and stenosis of the bile ducts. *JAMA* 1928; 91: 1082-1085.
- (4) 葛西森夫, 鈴木宗三 : 先天性胆道閉塞症の“所謂手術不能” 例に対する新手術々式 : 肝門部・腸吻合術. *手術* 1959;13: 733-739.
- (5) Kimura K, Tsugawa C, Kubo M, et al. : Technical aspects of hepatic portal dissection in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1979; 14: 27-32.
- (6) Kobayashi H, Yamataka A, Urano M, et al. : Innovative modification of the hepatic portoenterostomy. Our experience of treating biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2006; 41: E19-22.
- (7) 安藤久實、瀬尾孝彦、金子健一郎、他 : 胆道閉鎖症に対する肝門部郭清と肝門部空腸吻合術-アランチウス管切離による肝門部郭清. *小児外科* 2006; 38: 866-869.
- (8) 橋本俊、原普二夫、富重博一、他 : 胆道閉鎖症に対する CUSA を用いた肝門部腸吻合術-胆管病態と肝門部の解剖を基にした肝門部処理と縫合の要点 *小児外科* 2006; 38: 854-860.
- (9) 増山宏明、伊川廣道、福本泰規、他 : 胆道閉鎖症肝門部郭清と肝門部空腸吻合-胆管走行に基づく胆道閉鎖症の肝門部郭清 *小児外科* 2006; 38: 870-874.
- (10) 仁尾正記、大井龍司、林 富 : 胆道閉鎖症肝門部郭清と肝門部空腸吻合-肝門部結合織 2 分割による人工腸弁 (spur valve) 付加肝門部空腸吻合術の実際 *小児外科* 2006; 38: 861-865
- (11) 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 2014 年集計結果. *日小外会誌* 2016; 52: 291-297.
- (12) Nio M., Wada M., Sasaki H., et al. : Risk factors affecting late-presenting liver failure in adult patients with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 2179-2183.
- (13) Qiao G., Li L., Cheng W., et al. : Conditional probability of survival in patients with biliary atresia after Kasai portoenterostomy: a Chinese

- population-based study. J Pediatr Surg 2015; 50: 1310-1315.
- (14) Burnweit C.A, Coln D.: Influence of diversion on the development of cholangitis after hepatopertoenterostomy for biliary atresia. J Pediatr Surg 1986; 21: 1143-1146.
- (15) Ando H, Ito T, Nagaya M.: Use of external conduit impairs liver function in patients with biliary atresia. J Pediatr Surg 1996; 31: 1509-1511.
- (16) Nakajo T, Hashizume K, Saeki M, et al.: Intussusception-type antireflux valve in the Roux-en-Y loop to prevent ascending cholangitis after hepatic portojejunosomy. J Pediatr Surg 1990; 25: 311-314.
- (17) Saeki M, Nakano M, Hagane K, et al.: Effectiveness of an intussusceptive antireflux valve to prevent ascending cholangitis after hepatic portojejunosomy in biliary atresia. J Pediatr Surg 1991; 26: 800-803.
- (18) Sartorelli K.H., Holland R.M., Allshouse M.J., et al.: The intussusception antireflux valve is ineffective in preventing cholangitis in biliary atresia. J Pediatr Surg 1996; 31: 403-406.
- (19) Bowles B.J., Abdul-Ghani A., Zhang J., et al.: Fifteen years' experience with an antirefluxing biliary drainage valve. J Pediatr Surg 1999; 34: 1711-1714.
- (20) Chuang J.H., Lee S.Y., Shieh C.S., et al.: Reappraisal of the role of the bilioenteric conduit in the pathogenesis of postoperative cholangitis. Pediatr Surg Int 2000; 16: 29-34.
- (21) Komuro H., Makino S., Momoya T., et al. : Cholangitis associated with cystic dilatation of the intrahepatic bile ducts after antireflux valve construction in biliary atresia. Pediatr Surg Int. 2001; 17: 108-110.
- (22) Ogasawara Y., Yamataka A., Tsukamoto K., et al.: The intussusception antireflux valve is ineffective for preventing cholangitis in biliary atresia: A prospective study. J Pediatr Surg 2003; 38: 1826-1829.
- (23) 仁尾正記、佐野信行、風間理郎、他：胆道閉鎖症について：逆流防止付加術式は必要か？ 小児外科 2006; 38: 316-318.

(24) Nichol P.F., Adzick S.: Gallstone ileus 20 years after a Kasai procedure using a stapled antireflux valve. J Pediatr Surg 2007; 42: 264-266.

(25) 小野誠吾、永易希一、丹羽浩一郎、他：胆道閉鎖症手術の逆流防止弁が原因と考えられた小腸捻転症の1例 日本腹部救急医学会誌 2011; 31: 807-810.

第2節 治療領域 クリニカルクエスションと推奨

CQ7:術前のビタミンK投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症が疑われるような閉塞性黄疸患者においては、ビタミンK不足による出血傾向への注意が必要であり、手術の際の出血性合併症の提言を考慮した場合、術前にビタミンKを静脈内投与する事を推奨する。

推奨の強さ「1」：強く推奨する（一致率 78%）

エビデンスの強さ：D（とても弱い）

解説

血液凝固に関わる多くの因子がビタミンK依存性タンパク質であり、ビタミンKは正常な血液凝固に必須である。成人では、通常の食事で血液凝固に関してビタミンK不足になることはほとんどないが、新生児、乳児、肝疾患等によりビタミンK不足に伴う出血症が知られる。胆道閉鎖症では肝細胞での胆汁酸生産低下や胆汁うっ滞のため、腸管への胆汁酸の分泌が不十分となり、脂溶性ビタミンであるビタミンKの吸収に障害を来す。ビタミンK欠乏性出血症に対する1980年前後の全国調査によると、二次性のものは313例中137例(43%)であり¹⁾（図5-3）、死亡率・神経学的後遺症率が高い。

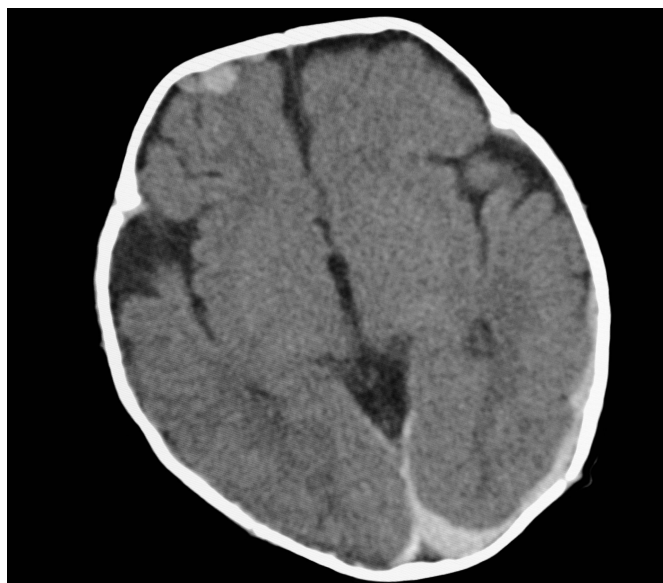


図 5-3：胆道閉鎖症手術前患児にみられた右前頭部および両側後頭からテントに沿う硬膜下出血

【文献検索結果】

75 件の文献リストを作成してスクリーニングを実施した結果、4 件^{2~5)} の文献の採用が可能と考えられたが、これらは胆汁うっ滞症例に対する一般的な術前処置といったエキスパートオピニオンや、胆汁うっ滞症例におけるビタミンK 欠乏状態についての症例集積研究などが主でありその他ハンドサーチによる3 篇^{6~8)} を加えて検討した。

【益の評価：手術時における出血量の減少】

van Hasselt ら²⁾ によるオランダとデンマークの胆道閉鎖症登録から分析した報告では、ビタミンK 欠乏として PT-INR>1.5、厳しいビタミンK 欠乏として PT-INR>4、ビタミンK 欠乏性出血として PT-INR>4 及び出血症状と定義し、ビタミンK 投与法によるビタミンK 欠乏状態についての検討が行われている(表 5-1)。それによると、オランダでは 1990 年から 2003 年までは出生後 1mg のビタミンK の経口投与を行い、母乳栄養の場合は生後 2 週から 13 週までは 25 μ g/日投与を行っていたが、この期間に発生した胆道閉鎖症 118 例中ビタミンK 不足による頭蓋内出血を来したのは、母乳で育てられた 30 例のうちの 13 例であった(表 5-2)。一方、デンマークでは 1994 年から 2000 年においては出生後 2mg のビタミンK の経口投与、その後は母乳栄養であれば 1mg/週を継続し、この間に発生した胆道閉鎖症 18 例中母乳栄養の胆道閉鎖症は 13 例であったが頭蓋内出血は無かった。2000 年以降では 2mg の筋注 1 回に変更されたが、この間に発生した母乳栄養の胆道閉鎖症 10 例でも頭蓋内出血は無かった。他方、両国とも人工乳栄養児に対するビタミンK の投与は生後の 1 回のみであり、同期間に発生した人工乳栄養児に生じた胆道閉鎖症 93 例では、ビタミンK 欠乏性出血は 1 例のみであった。その結果、ビタミンK の経口投与を受けていても、特に母乳栄養児の胆道閉鎖症においてはビタミンK 欠乏状態があることが示されている(表 5-3)。即ち、母乳栄養児の胆道閉鎖症においては、ビタミンK の 25 μ g/日投与ではビタミンK 欠乏をもたらすばかりでなく、頭蓋内出血を防ぐことができないが、1mg/週投与は胆道閉鎖症患児のビタミンK 欠乏および頭蓋内出血に対して、2mg の筋肉内投与と同程度の有効性があるとしている。

表 5-1：患者背景

	オランダ (1991-2003)	デンマーク (1994-2000/1 月)	デンマーク (2000/7 月-2005)
投与方法	生直後に 1mg を経 口投与。その後に 25 μ g を連日投与	生直後に 2mg を経 口投与。その後に 1mg を毎週投与	生直後に 2mg を筋注
出生児数	2, 963, 609	440, 529	356, 602
胆道閉鎖症の登録数	139	26	20
胆道閉鎖症の発生率	1:21, 321	1:16, 943	1:17, 830
除外症例数	21	8	6
検討症例数	118	18	10
母乳栄養	30	13	10
人工乳栄養	88	5	0

(文献 2 より引用)

表 5-2：母乳栄養の胆道閉鎖症患者における異なる予防投与法下のビタミンK
欠乏の発生リスク

					投与法 A と投与法 B の比較		投与法 A と投与法 C の比較	
	A: 25 μg を 連日 経口 投与	B: 1mg を毎 週経 口投 与	C: 生 直後に 2mg を 筋注	p 値	リスク比	95%信頼 区間	リスク比	95%信頼 区間
ビタミン K 欠乏	30/30 (100)	5/13 (39)	3/10 (30)	<0.001	2.6	1.3-5.2	3.3	1.3-8.6
重症ビタ ミンK欠 乏	29/30 (100)	3/13 (23)	2/10 (20)	<0.001	4.2	1.5-11.3	4.8	1.4-16.7
ビタミン K 欠乏性 出血症	25/30 (83)	1/13 (8)	1/10 (10)	<0.001	10.8	1.6-71.7	8.3	1.3-53.9
頭蓋内出 血	13/30 (43)	0/13 (0)	0/10 (0)	0.001				

(文献 2 より引用)

表 5-3：胆道閉鎖症患者における異なる予防投与法下での母乳栄養と人工乳栄養でのビタミンK欠乏の発生リスク

		ビタミンK欠乏		重症ビタミンK欠乏		ビタミンK欠乏性出血症	
		リスク比	95%信頼区間	リスク比	95%信頼区間	リスク比	95%信頼区間
人工乳栄養児	n=93	1	na	1	na	1	na
母乳栄養+生直後に 2mg を筋注	n=10	4.7	1.4-15.8	18.6	1.9-187.0	9.3	0.6-138
母乳栄養+1mg を毎週経口投与	n=13	6	2.1-16.8	21.5	2.4-1910	7.2	0.5-108
母乳栄養+25 μ g を連日経口投与	n=30	15.5	7.2-33.6	89.9	12.7-632.0	77.5	11.0-548.0

(文献 2 より引用)

他方、Mager ら³⁾によると、43 例の軽度から中等度の胆汁うっ滞肝疾患患者と、44 例の健常児および 29 例の軽度から中等度非胆汁うっ滞肝疾患患者の PIVKA-II 値を検討した結果、胆汁うっ滞肝疾患患者が 61.9 ± 144 、非胆汁うっ滞肝疾患患者が 1.2 ± 3 と、胆汁うっ滞群で有意な上昇が認められた。また、PIVKA-II 値は血清直接ビリルビン値 ($r^2 = 0.172$, $p = 0.003$)、総胆汁酸 ($r^2 = 0.22$, $p = 0.001$)、肝疾患の重症度 ($r^2 = 0.24$, $p = 0.0001$) と正の相関が認められたと報告している。

また、エキスパートオピニオンとして Diamond ら⁴⁾は、閉塞性黄疸の術前には凝固能を検査し、必要に応じてビタミンK投与や新鮮凍結血症などを投与すべきとしている。

日本小児科学会新生児委員会ビタミンK投与法の見直し小委員会による「新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対するビタミンK製剤投与の改訂ガイド

ライン（修正版）」においては、合併症を持たない場合にはK 2シロップの3回投与方法が推奨されており、また、生後3ヶ月までK 2シロップ2mgを週1回投与方法が留意事項として付記されている⁵⁾。日本小児科学会の全国調査⁶⁾によると、1,373施設のビタミンK欠乏性出血71例のうち、ビタミンK製剤3回投与例のうち10例に頭蓋内出血がみられ、そのうち7例が胆道閉鎖症・肝炎であった。一方、日本小児外科学会の2009年の全国調査では、胆道閉鎖症84例のうち病的出血が11例みられ、そのうち5例(6.0%)が頭蓋内出血であった。ビタミンK製剤の3回投与が一般的になった後の1989年から2009年の11年間の集計では、胆道閉鎖症2,417例中104例(4.3%)に頭蓋内出血を併発しており、胆道閉鎖症に合併した頭蓋内出血の頻度は平均9.5例／年であった。即ち、K 2シロップの3回投与例でも胆道閉鎖症の場合には頭蓋内出血が生じ得る。

【害の評価：薬剤投与の副作用】

ビタミンK製剤の治療的投与に対する英国のガイドライン⁷⁾では、① ビタミンK欠乏性出血症が疑われた時には、例え診断が確定していなくてもビタミンK製剤1mgを静注する。但し、ビタミンK製剤の静注はアナフィラキシー反応を惹起することがあるのでゆっくりと静注する（筋注は禁忌）② 重症例には新鮮凍結血漿 10～15ml/kgの輸注を併用する③ 最重症例には第Ⅸ因子複合体濃縮製剤の併用を考慮する、となっている。また、ケイツー[®]の添付文書⁸⁾における使用上の注意点として、プロトロンビン時間、トロンボテスト、ヘパプラスチンテストの実施やPIVKAの証明を行い、ビタミンK依存性凝固因子の異常を確認すると共に、適用上の注意として、急速投与でショック症状があらわれることがあるため点滴静注が望ましく、点滴静注する場合は、製剤の光分解を防ぐための遮光カバーを用いるなど十分に注意することが挙げられている。

【推奨文の作成】

定量的システマティックレビューとしては、アウトカムに沿ったエビデンスを述べる適切な論文は検索範囲に認められなかった。しかし、胆道閉鎖症が疑われるような閉塞性黄疸の患者を診察した際、ビタミンK欠乏症に対するビタミンK製剤の補充は当然であり、添付文書上も重篤な副作用が認められていないことから、胆道閉鎖症が疑われるような患者を診察した場合には、術前にビタミンKを静脈内投与する事を強く推奨する。

参考文献

- 1) 白幡 聡：ビタミンK欠乏性出血症 周産期医学. 2010;40:993-995.
- 2) van Hasselt PM, de Koning TJ, Kvist N, et al.: Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Breastfed Infants- Lessons From the Dutch and Danish Biliary Atresia Registries. Pediatrics 2008;121:e857-863.
- 3) Mager DR, McGee PL, Furuya KN, et al.: Prevalence of Vitamin K Deficiency in Children with Mild to Moderate Chronic Liver Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;42:71-76.

- 4) Diamond T, Parks RW.: Perioperative management of obstructive jaundice
Br J Surg 1997;84:147-149
- 5) 白幡 聡、伊藤 進、高橋幸博、他：「新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症
に対するビタミンK製剤投与の改訂ガイドライン（修正版）」日児誌
2011;115:705-712.
- 6) 白幡 聡、伊藤 進、高橋幸博、他： 乳児ビタミンK 欠乏性出血症全国調査
成績(1999～2004 年). 日産婦新生児血会誌 2006;16:S55-56.
- 7) Williams MD, Chalmers EA, Gibson BES, et al.: The investigation and
management of neonatal haemostasis and thrombosis. Brit J Haematol 2002;
119:295-309.
- 8) ケイツーN注添付文書（第8版、2009年9月）

CQ8: 30 日以内の葛西手術は有用か？

推奨：胆道閉鎖症の自己肝生存率を考慮した場合、30 日以内の葛西手術を行う事を提案する。

推奨の強さ「2」：弱く推奨する（一致率 94%）

エビデンスの強さ：C

解説

【文献検索結果】

Pubmed より 112 篇、医中誌より 30 篇、その他 Hand search による 1 篇の合計 143 文献について 2 次スクリーニングを行い、30 日以内に葛西手術後を施行した症例の自己肝生存率について記載されている 15 文献を検索した結果、メタアナリシスが可能であったのは 3 文献^{1~3)}であった。

【益の評価：自己肝生存率の上昇】

葛西手術を施行した 312 症例を対象としたカナダの縦断研究¹⁾では、30 日未満の手術例と 31 日から 90 日、および 91 日以降の手術例の成績を比較検討し、4 年自己肝生存率は、生後 30 日未満の手術で 49%、生後 31 日から 90 日の手術で 36%、生後 91 日以降の手術で 23% ($p < 0.0001$)であった。ただし、それ以降の年齢における自己肝生存率は示されていない。

1,044 症例を対象としたフランスの後方視的研究²⁾では、葛西手術を生後 1 カ月までに施行した症例と、生後 2 カ月、3 カ月、およびそれ以降に施行した症例を比較検討した結果、20 年自己肝生存率は生後 30 日までの手術が 39%、生後 2 カ月までの手術が 32%、生後 3 カ月までの手術が 28%、生後 3 カ月以降手術が 19% ($p = 0.0002$)であったことより、30 日以内の葛西手術は自己肝生存率を上げると結論している。

一方、米国の単一施設で葛西手術を施行された 92 人の胆道閉鎖症患者のうち、30 日未満で手術を施行された 9 症例を対象とした後方視的研究³⁾では、生後 11.0 ± 4.3 カ月の時点で肝移植を施行された症例は 7 例 (77.8%)、30 日以降に葛西手術を施行されて肝移植となった症例は生後 32.1 ± 7.1 カ月の時点で 53.4% であり、30 日未満での葛西手術は自己肝生存率を下げるという結果であった。ただし、肝移植率では有意差は無く ($p = 0.166$)、肝移植年齢では有意差がみられたが ($p = 0.039$)、観察期間が 15 年と長く同様な技量の外科医が執刀していな

い、移植の適応が明確でないなどの影響が考えられるものの詳細は明らかでない。

これら 3 文献についてメタ解析を行った結果、自己肝生存率のオッズ比は 0.47 (95%信頼区間 0.29~0.78) と、早期手術の優位性が示された。(図 5-4)。

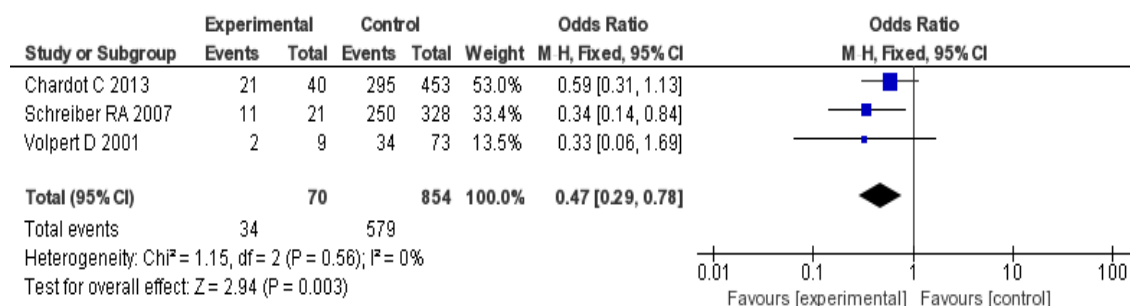


図 5-4

その他、手術日齢の層別化が 30 日以外で行われた論文も含めた 14 論文の定性的レビュー⁴⁾では、いずれも早期手術の有用性を示唆すると報告されている。本 CQ では、手術日齢 30 日で層別化した論文を対象としたが、これ以外にもより早期に手術を行った場合の有用性を示す論文が多数みられている。症例数の多い観察研究では早期手術の有用性が示されていて、早期手術は自己肝生存率を高める可能性が高い。

また、我が国の胆道閉鎖症全国登録における 2005 年から 2014 年までの 10 年間における日齢別黄疸消失率を見てみると、30 日以内 73.1%、60 日以内 66.5%、90 日以内 59.5%、120 日以内 57.4%、121 日以降 19.6%と、30 日以内の葛西手術における減黄率は、30 日以降の手術に比較して減黄率の改善に有意差 ($p < 0.0001$) があり、早期手術の有用性が示唆されるが、自己肝生存率との関係については検討できていない(図 5-5、図 5-6)。

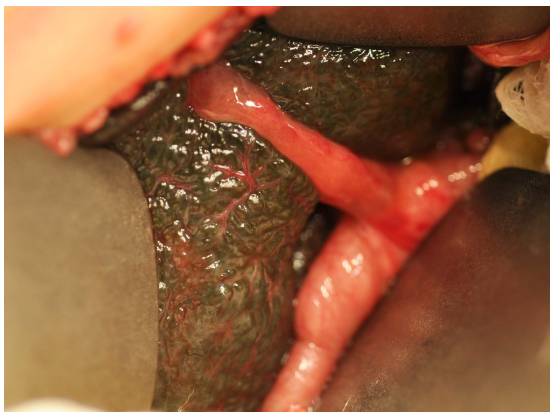
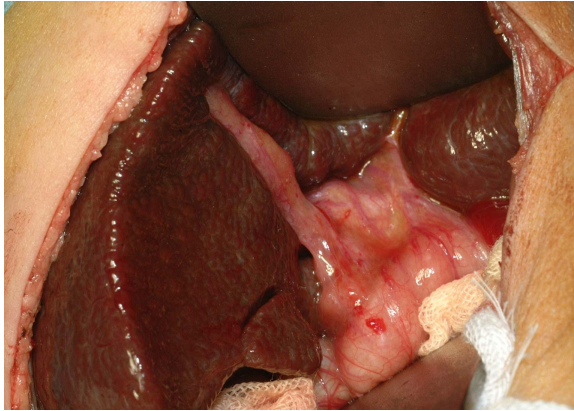


図 5-5： 30 日以内手術例(左)の肝表面に比し、60 日以降手術例(右)では肝表面の凹凸が著明である。

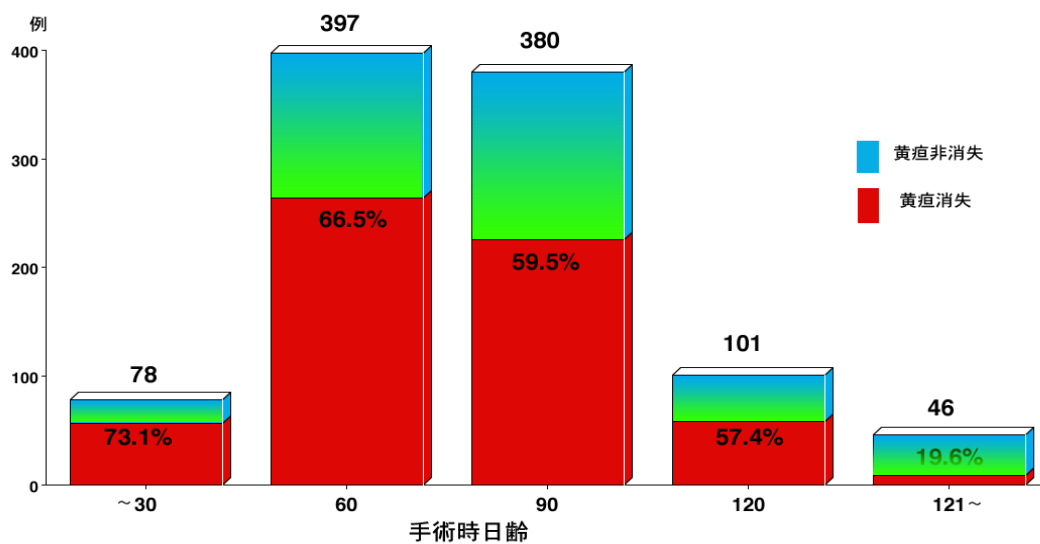


図 5-6：手術時日齢別減黄率(胆道閉鎖症全国登録 2005~2014 年集計)

【害の評価：術後合併症の増加】

手術合併症についての日齢別に検討された報告が無いため、害についてのエビデンスは不明である。

【推奨文の作成】

以上より、当初提案された推奨文章案は、「胆道閉鎖症の自己肝生存率を考慮した場合、30 日以内の葛西手術を行う事を推奨する」と提示された。しかし、その後の議論で、30 日以内の診断が困難な場合が相当数存在することを考慮すると、「推奨する」ということが不可能なのではないか、という意見が表明された。その結果、「理想的には 30 日以内の手術が望ましいが、現状を考慮すると困難が伴う」という内容を記述することで一致し、その後の投票の結果合意が得られた。また、エビデンスの強さについては、最終的には「C: 効果の推定値に対する確信は限定的である」で合意に達した。

参考文献

- 1) Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, Canadian Pediatric Hepatology Research G, et al.: Biliary atresia: the Canadian experience. J Pediatr 2007;151:659-665.
- 2) Chardot C, Buet C, Serinet M0, et al.: Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009. J Hepatol 2013;58:1209-1217.
- 3) Volpert D, White F, Finegold MJ, et al.: Outcome of early hepatic portoenterostomy for biliary atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32:265-269.
- 4) Jimenez-Rivera C, Jolin-Dahel KS, Fortinsky KJ, et al.: International incidence and outcomes of biliary atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56:344-354.

CQ9:術後のステロイド投与は有用か？

推奨：現時点でのエビデンスの集積では、長期的な減黄や自己肝生存率の改善において有意な効果が有るとは認められなかった。一方、これまでの専門家の治療経験やコンセンサスミーティングの結果を考慮すると、黄疸無し自己肝生存率の向上を目的としたステロイドの投与についての推奨を、本ガイドラインでは確定できない。

推奨の強さ「なし」：明確な推奨ができない（一致率 58%）

エビデンスの強さ：B

解説

【文献検索結果】

グルココルチコイドレセプターを介した C1/ HC03-の交換装置の活性化によるステロイドの直接的な利胆作用が明らかになってきており、障害を受けている肝細胞の修復、細胆管における胆汁排泄促進、炎症の抑制などステロイドの投与は胆汁分泌を促進する可能性があると言われている。しかし、胆道閉鎖症術後にステロイドの投与が有用であるかどうかについては明らかでない。そこで、一次スクリーニングの対象とした 244 文献のうち、ステロイド投与が黄疸無し自己肝生存率の向上に役立つのか、ステロイド投与に伴う副作用、という益と害について検討すべき基準を満たした 13 編^{1~13)}について検討を加えた。

【益の評価：黄疸無し自己肝生存率の向上】

胆道閉鎖症術後のステロイド投与に関するメタアナリシスの 2 編^{1、2)}、および介入研究の 2 編^{3、4)}が検出されたが、ステロイド投与群とステロイド非投与群の比較で、黄疸無し自己肝生存率の向上という点に対してはいずれも有意水準に達していなかった ($p=0.60$)。(図 5-7)

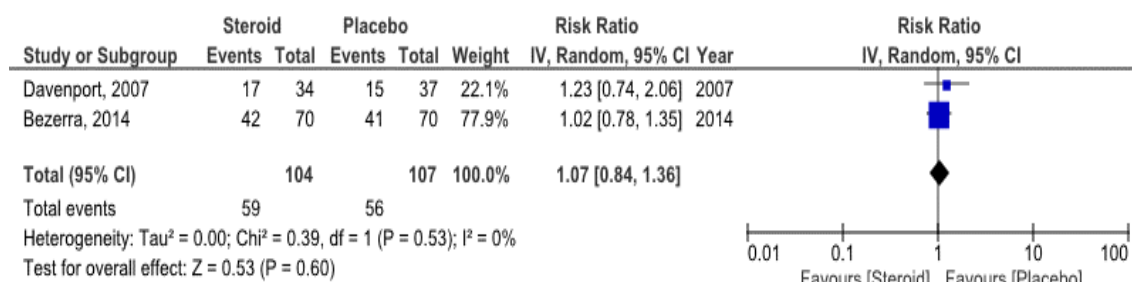


図 5-7

観察研究 7 編^{5~11)} では、ステロイド投与が長期的な減黄や自己肝生存率の改善において有意な効果があるとするのは 1 論文¹¹⁾ のみであり、他の論文ではステロイド投与群とステロイド非投与群の比較で、黄疸無し自己肝生存率は有意水準に達していなかった ($p=0.95$)。 (図 5-8)

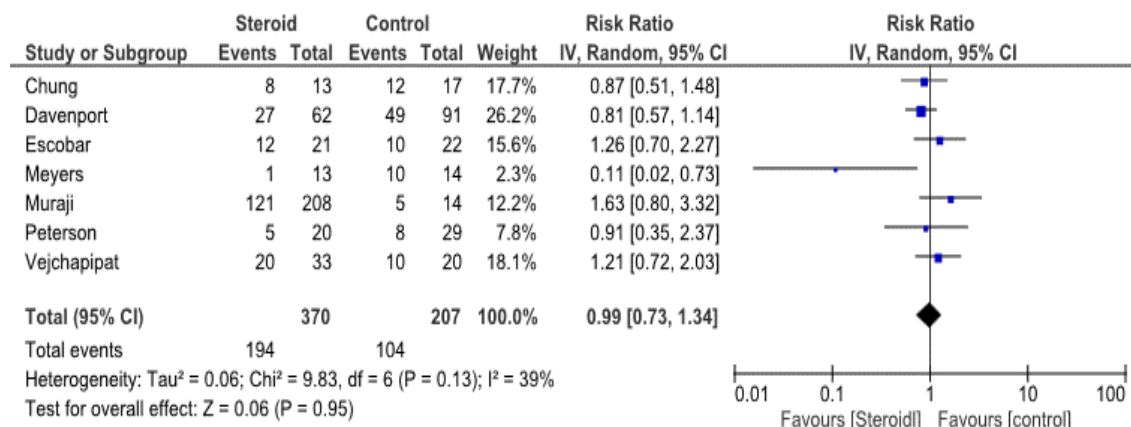


図 5-8

【害の評価：ステロイドの副作用】

介入研究 2 論文^{3、4)} および観察研究 7 論文^{5~11)} におけるステロイド投与群とステロイド非投与群のステロイドの副作用の比較については、いずれも有意水準に達していなかった ($p=0.38$, $p=0.83$)。 (図 5-9、5-10)。介入研究の 1 論文³⁾ で感染、消化管出血、腸管穿孔などの高度な有害事象が全て記載されていた。また、高血圧と moon face の各々 1 例¹²⁾ と胆管炎の 2 例⁶⁾ の記載があるが、6 編^{4、5、7、8、11、13)} では副作用は無かったと記載されていた。

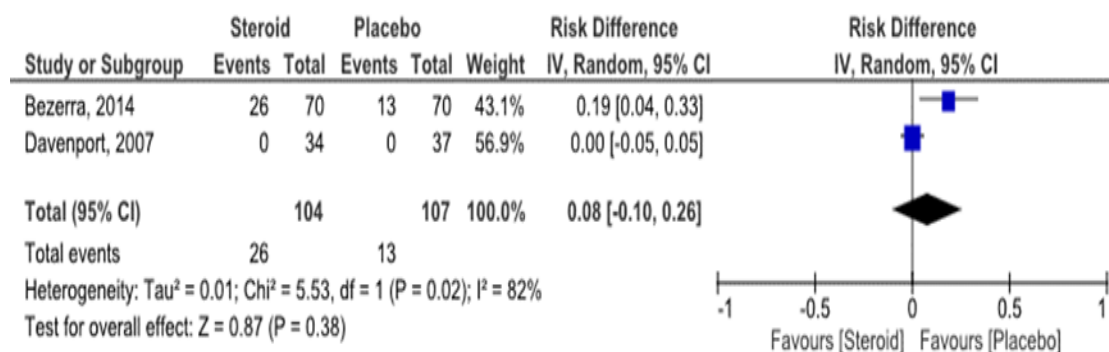


図 5-9

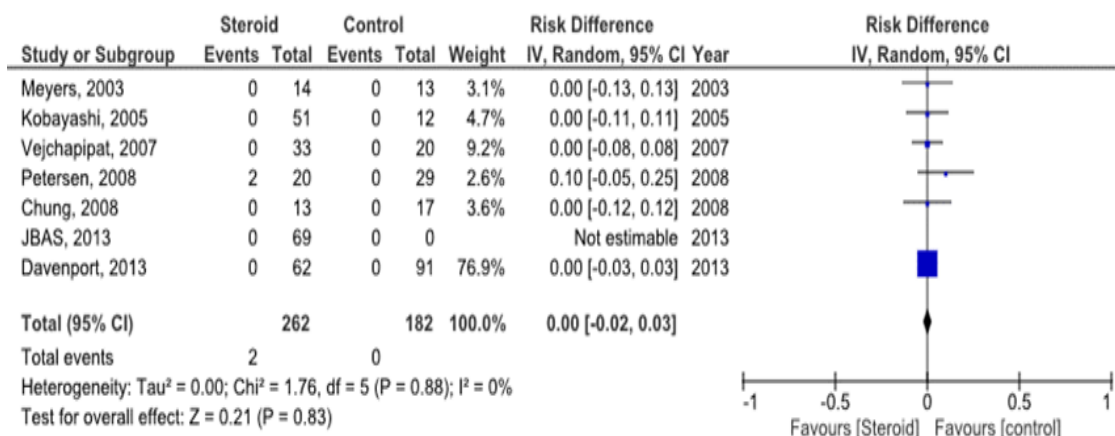


図 5-10

【推奨文の作成】

以上の結果、長期的な減黄や自己肝生存率の改善において、ステロイドの投与は有意な効果が有るとは認められず、また、これまでの専門家の治療経験等を考慮すると、黄疸無し自己肝生存率の向上を目的としたステロイドの投与についての推奨を本ガイドラインでは確定できないという結論となった。

参考文献

- 1) Sarkhy A, Schreiber RA, Milner RA, et al.: Does adjuvant steroid therapy post-Kasai portoenterostomy improve outcome of biliary atresia? Systematic review and meta-analysis. Can J Gastroenterol. 2011;25:440-444.
- 2) Zhang D, Yang HY, Jia J, et al.: Postoperative steroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia: a meta-analysis. Int J Surg. 2014;12:1203-1209.
- 3) Bezerra JA, Spino C, Magee JC, et al.: Use of corticosteroids after hepatoportoenterostomy for bile drainage in infants with biliary atresia: the START randomized clinical trial. JAMA. 2014;311:1750-1759.
- 4) Davenport M, Stringer MD, Tizzard SA, et al.: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. Hepatology. 2007;46:1821-1827.

- 5) Davenport M, Parsons C, Tizzard S, et al. : Steroids in biliary atresia: single surgeon, single centre, prospective study. *J Hepatol.* 2013;59:1054–1058.
- 6) Petersen C, Harder D, Melter M, et al. : Postoperative high-dose steroids do not improve mid-term survival with native liver in biliary atresia. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:712–719.
- 7) Chung HY, Kak Yuen Wong K, Cheun Leung Lan L, et al. : Evaluation of a standardized protocol in the use of steroids after Kasai operation. *Pediatr Surg Int.* 2008;24:1001–1004.
- 8) Vejchapipat P, Passakonnirin R, Sookpotarom P, et al. : High-dose steroids do not improve early outcome in biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2007;42:2102–2105.
- 9) Escobar MA, Jay CL, Brooks RM, et al. : Effect of corticosteroid therapy on outcomes in biliary atresia after Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg.* 2006;41:99–103.
- 10) Muraji T, Nio M, Ohhama Y, et al. : Postoperative corticosteroid therapy for bile drainage in biliary atresia—a nationwide survey. *J Pediatr Surg.* 2004;39:1803–1805.
- 11) Meyers RL1, Book LS, O’Gorman MA, et al. : High-dose steroids, ursodeoxycholic acid, and chronic intravenous antibiotics improve bile flow after Kasai procedure in infants with biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2003;38:406–411.
- 12) Japanese Biliary Atresia Society, Nio M, Muraji T. : Multicenter randomized trial of postoperative corticosteroid therapy for biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 2013;29:1091–1095.
- 13) Kobayashi H1, Yamataka A, Koga H, et al. : Optimum prednisolone usage in patients with biliary atresia postportoenterostomy. *J Pediatr Surg.* 2005;40:327–330.

CQ10:術後の抗菌薬長期静脈投与は有効か？

推奨：胆管炎の発症、黄疸無し自己肝生存率の向上を考慮した場合、胆道閉鎖症術後2～4週間の静脈内抗生剤投与と、それに続く経口抗生剤投与を行う事を提案する。

推奨の強さ「2」：弱く推奨する(一致率74%)

エビデンスの強さ：D（とても弱い）

解説

胆道閉鎖症の多くは、肝門部に正常な胆管が存在せず胆汁流出量も少ないことから、術後に胆管炎を生じ易い。日本胆道閉鎖症研究会全国登録2014年の集計結果によると、術後胆管炎の発生頻度は39.7%と報告されている¹⁾。胆管炎発症後に黄疸上昇や肝機能悪化が見られる事が多いが、抗菌薬投与が胆管炎発症率を低下させるという事について直接的に述べた文献は無く、抗菌薬の投与期間を比較検討した質の高いエビデンスも無い。また、経口抗生剤の予防的投与についても、抗生剤の種類、投与期間に関するエビデンスは少ない。

抗菌薬の使用方法に関しては、「胆道閉鎖症術後ステロイド投与：他施設ランダム化試験ワーキンググループ」の12施設に対するアンケート調査結果がある²⁾。その報告によると、手術開始前～開始時に抗菌薬の初回投与を行う施設は50%、手術中に投与を開始する施設を含めると75%であった。最初に使用する抗菌薬はセフェム系とアミノグリコシド系の併用が84%、セフェム系ではCMZ、アミノグリコシド系ではAMKが選択されることが多く、継続投与期間は1～2週間(75%)であった。抗菌薬の種類を1～2週ごとに定期的に変更している施設と、感染症(疑い)で変更している施設がそれぞれ45%であった。静注薬の使用期間は2週間以内が36%、3～4週間以内が54%と、ほとんどの施設で4週間以内に投与を終了していた。

【益の評価：胆管炎発生率低下、黄疸無し自己肝生存率の向上】

Ernest ら³⁾ は胆道閉鎖症術後 6 カ月以内に胆管炎を発症した 37 例と、それ以降に発症した 40 例を術後 16.5 年まで追跡調査して比較検討した結果、自己肝生存率に有意差はなかった ($p=0.52$) と報告しているが、術後早期の抗菌薬の有無に関しては述べられていない。

de Vries ら⁴⁾ は抗菌薬の種類、投与期間、投与方法にかかわらず、術後 4 年における自己肝生存率は、抗菌薬あり 54 例/124 例 (44%)、抗菌薬なし 34 例/87 例 (39%) と有意 ($p=0.04$) に抗菌薬使用群が高いと報告している。しかし、術後遠隔期の胆管炎に対する予防的抗菌薬経口内服群も含まれており、術後早期の抗菌薬静注が自己肝生存率向上へ関与しているかは明確ではない。

Meyers ら⁵⁾ はステロイド静注 + 抗菌薬静注 (8~12 週) + ウルソ投与群と、ステロイドなし + 抗菌薬静注 (3~4 日間) + ウルソなし群各々 14 例を比較して、ステロイド静注 + 抗菌薬静注 + ウルソ投与群において有意 ($p<0.01$) に自己肝生存率が高い (10 例/14 例 : 1 例/14 例) と報告しているが、本研究は抗菌薬単独の効果を評価したものではなく、エビデンスの強さは低い。

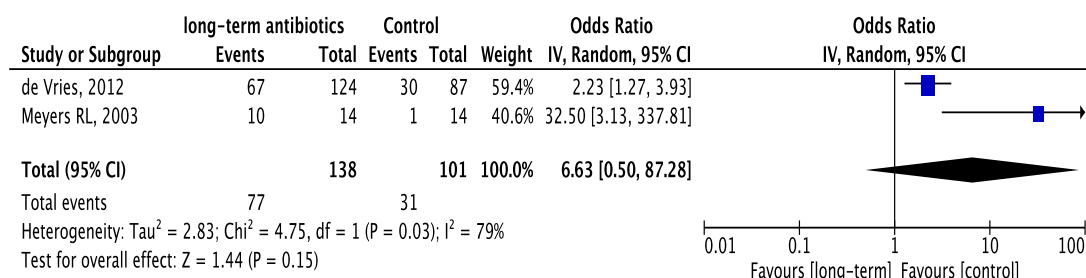


図 5-11

【害の評価：抗生剤投与の副作用】

耐性菌の出現、抗菌薬使用中の真菌感染症の顕在化に関する懸念があるものの、抗菌薬の副作用を評価する論文はなかった。東本ら²⁾ のアンケート調査では、耐性菌出現を考慮して抗菌薬の種類を定期的に変更している施設が 90%を占めていた。

【推奨文の作成】

耐性菌の出現、抗菌薬使用中の真菌感染症の顕在化に関する懸念が示唆されているが、術後胆管炎の治療は入院等に伴う患者の負担が大きく、抗菌薬投与

による害の報告が少ない点を考慮し、術後2～4週間の静脈内抗生剤投与と、それに続く経口抗生剤投与を行う事を提案する。

参考文献

- 1) 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2014年集計結果 日小外会誌 2106 Vol. 52 p. 291-297.
- 2) 東本恭幸、齋藤武、金田英秀、他：【胆道閉鎖症 診断・治療・研究の最先端】 EBMに基づいた胆管炎の抗菌薬治療. 小児外科 2008;40:93-101.
- 3) Ernest van Heurn LW, Saing H, Tam Park KH. : Cholangitis after hepatic portoenterostomy for biliary atresia: a multivariate analysis of risk factors. J Pediatr 2003;142:566-571.
- 4) de Vries W, Zacharias JDL, Henk G, et al. : Biliary atresia in the Netherlands: outcome of patients diagnosed between 1987 and 2008. J Pediatr 2012;160:638-644.
- 5) Meyers RL, Book LS, O'Gorman MA, et al. : High-dose steroids, ursodeoxycholic acid, and chronic intravenous antibiotics improve bile flow after Kasai procedure in infants with biliary atresia. J Pediatr Surg 2003;38:406-411.

CQ11:術後の UDCA 投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症術後の黄疸無し自己肝生存率の向上を考慮した場合、UDCA の投与を行う事を提案する。

推奨の強さ「2」：弱く推奨する(一致率 78%)

エビデンスの強さ：D (とても弱い)

解説

UDCA (ウルソデオキシコール酸) は生薬として知られている熊胆 (ユータン) の有効成分を製剤化したものである。肝臓でコレステロールから合成される 1 次胆汁酸にはコール酸、ケノデオキシコール酸等があり、これらはグリシンやタウリン等のアミノ酸と結合して、ミセル化作用の強い抱合型胆汁酸として胆汁中に分泌される。胆道から十二指腸へ分泌された胆汁酸の一部は、遠位部回腸や結腸で腸内細菌により 2 次胆汁酸 (デオキシコール酸、リトコール酸等) に変換される。腸に分泌された胆汁酸の多くは腸管上皮から吸収され、門脈を経て肝に至り、肝で効率よく取り込まれ再び胆汁中に排泄される (腸肝循環)。胆汁酸の働きとしては、①腸内の脂肪をミセル化し、脂質と脂溶性ビタミンの吸収を促進 ②界面活性剤として細菌の細胞膜を溶解し、腸内の細菌増殖を抑制 ③コレステロールの排出 ④肝臓からの異化生成物質の排泄促進、などが挙げられている。

【文献検索結果】

胆道閉鎖症術後の UDCA 投与に関して、1 次スクリーニングで 58 編の文献が抽出され、そのうち 7 編が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に 2 編¹⁾、²⁾ の文献が基準を満たした。UDCA 投与群とプラセボ群で検討した介入研究は、系統的文献検索を行った限りでは報告が無く、また、メタアナリシスの報告も無かった。システマティックレビューでは、胆道閉鎖症術後症例における UDCA の投与に対する黄疸無し自己肝生存率の向上をアウトカムとした、質の高いエビデンスは無かった。

【益の評価：自己肝生存率の向上】

Willot ら¹⁾ の 16 例の胆道閉鎖症術後症例に対する後方視的検討では、UDCA 投与を中止すると肝機能 (AST, ALT, γ GTP) は悪化し、再開により有意に改善したが、ビリルビン値は有意差を認め無かった。一方、Kotb ら²⁾ の後方視的観察研究では、UDCA 投与群 108 例と UDCA 非投与群 33 例の比較で、黄疸消失率は UDCA 非投与群の方が有意に高かった。いずれも黄疸無し自己肝生存率と肝移植の記載は無かった。

【害の評価：薬剤投与の副作用】

Willot ら¹⁾ の報告では副作用は認め無かったが、Kotb ら²⁾ の報告では下痢、胆管炎等の併発症は UDCA 投与群の方が多かった。なお、UDCA 投与に伴う重大な合併症の記載は無かった。

【推奨文の作成】

胆道閉鎖症術後には、肝細胞での胆汁酸生産低下や胆汁うっ滞のため、腸管への胆汁酸の分泌が不十分となり、脂肪や脂溶性ビタミンの吸収障害、小腸での腸内細菌増殖の抑制、胆汁酸の腸肝循環の障害等を来す³⁾。そのため、胆道閉鎖症術後の患者には、①UDCA を投与して胆汁酸を補充することにより、脂肪や脂溶性ビタミン吸収の改善を計る。②胆汁酸の腸肝循環において、ケノデオキシコール酸、デオキシコール酸、リトコール酸などの組織障害性の高い胆汁酸に代わって組織障害性の低い UDCA の割合が高くなることにより、肝細胞への障害作用を軽減する。③胆汁酸の生産量が増加し、胆汁うっ滞による胆管炎が減少する。などの効果を期待して UDCA の投与がなされて来た^{4~7)}。

UDCA は肝機能の改善や胆汁流出の改善がみられることから、本邦の多くの専門施設で胆道閉鎖症術後の患者に投与されている。黄疸無し自己肝生存率の向上についての評価は無かったが、UDCA は胆汁酸分泌促進、吸収障害改善、肝細胞保護などの益が期待でき、重篤な害の報告も無いことから、胆道閉鎖症術後症例への投与が推奨される。

参考文献

- 1) Willot S Uhlen S, Michaud L, et al. : Effect of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia. *Pediatrics*. 2008;122:e1236-41.
- 2) Kotb MA : Review of historical cohort: ursodeoxycholic acid in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2007;43:1321-1327.
- 3) 飯沼 泰史 : ウルソデオキシコール酸経口負荷試験を用いた胆道閉鎖症術後の胆汁酸代謝障害に関する検討 : 日小外会誌 1994;30:76-84.
- 4) 安藤 正、大井 竜司、大河内 信弘、他 : 胆道閉鎖症に対する抱合型 UDCA 添加静注用脂肪乳剤経腸投与の効果 : 消化と吸収 1993;16:103-108.
- 5) Mohanty MK, Gupta SD, Bhatnagar V. : Surgical outcome in relation to duct size at the porta hepatis and the use of cholagogues in patients with biliary atresia. *Trop Gastroenterol* 2010;31:184-189.
- 6) Yamashiro Y, Ohtsuka Y, Shimizu T, et al. : Effects of ursodeoxycholic acid treatment on essential fatty acid deficiency in patients with biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 1994;29:425-428.
- 7) Nittono H, Tokita A, Hayashi M, et al. : Ursodeoxycholic acid therapy in the treatment of biliary atresia. *Biomed Pharmacother*. 1989;43:37-41.

CQ12: 一旦黄疸消失を得た胆道閉鎖症術後患者に対する再葛西手術は有用か？

推奨：一旦減黄したが再上昇した例、または、一旦良好な胆汁排泄を認め突然胆汁排泄の途絶を来した胆道閉鎖症術後患者に対して、自己肝生存率および総生存率の向上を考慮した場合には、再葛西手術を行う事を提案する。

推奨の強さ「2」：弱く推奨する(一致率 76%)

エビデンスの強さ： C (弱)

解説

【文献検索結果】

胆道閉鎖症に対する葛西手術は胆道閉鎖症に対する基本術式であり、黄疸に対する減黄成績も一定の成果が得られている。しかし、葛西手術後の黄疸消失は必ずしも全症例に認められるわけでは無く、また、一旦は黄疸消失が得られた場合でも、再びビリルビンの上昇を来す例も少なくない。このような黄疸再発症例に関する文献として 77 編が 1 次スクリーニング、30 編が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に 10 編¹⁻¹⁰⁾が基準を満たしたが、すべて観察研究であった。再葛西手術施行と再葛西手術以外で比較検討した介入研究は認められなかった。

【益の評価：黄疸無し自己肝生存率向上、総生存率の向上】

黄疸消失後の再発黄疸に対する再手術か、非消失例に対する再手術かという症例対照研究 5 論文¹⁻⁵⁾でメタ解析を行った結果、「一旦黄疸消失を得た」という適応を限定することにより、効果があることが示唆された(オッズ比 6.65)。(図 5-12)。

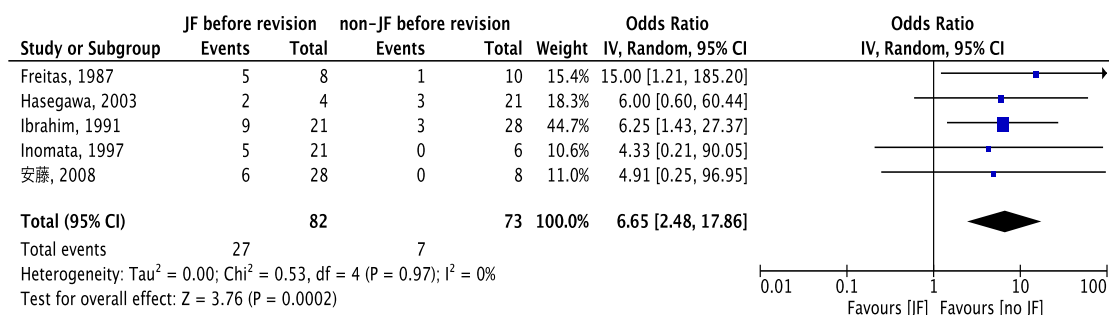


図 5-12

再葛西手術に関する後方視的研究のうち、比較的症例数の多い5論文^{2, 5~8)}における再葛西手術後の黄疸消失率は31~55.6%であった。再葛西手術の適応については、安藤ら⁵⁾は初回手術後に黄疸の減少傾向がみられた症例、または、一旦減黄していたが再上昇した症例には再葛西手術は有効であると報告し、佐伯ら⁶⁾は初回手術後胆汁流出が突然停止した症例の黄疸消失率が高い(50%)傾向であると報告している(図 5-13)。Nio ら⁷⁾は初回手術後に一旦良好な胆汁排泄を認め、突然胆汁排泄の途絶を来した場合に対して、再葛西手術は有効であるとしている。再葛西手術の時期については、Freitas ら²⁾は初回手術後6か月以内、西ら⁸⁾は初回手術後1年未満、佐伯ら⁶⁾は胆汁排泄停止後15日以内に行うと有意に黄疸が消失すると報告している。

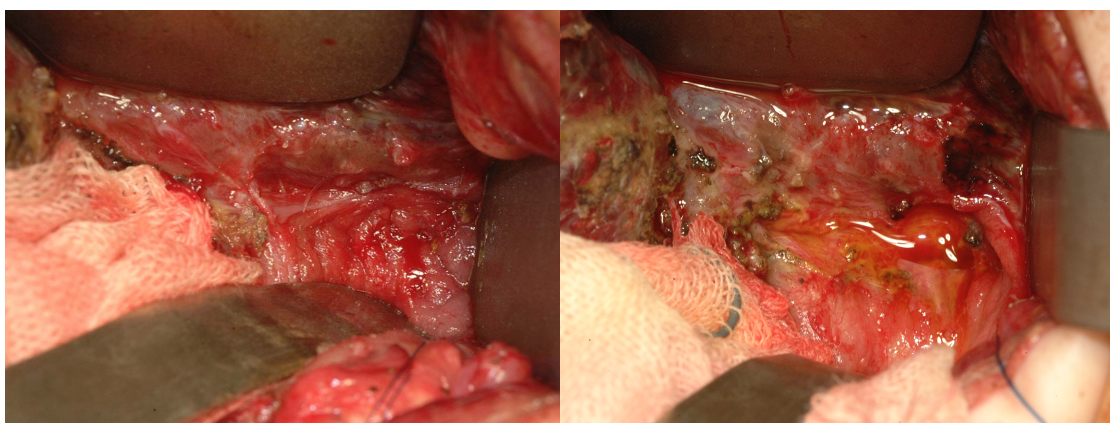


図 5-13：腸管粘膜で覆われた肝門部が再探掘により解放され胆汁流出を得た。

再葛西手術と総生存率の向上については、再葛西手術後の肝移植の成績につ

いての研究が2論文^{4, 9)}と、胆道閉鎖症の診療全体の中での成績について述べられた1論文¹⁰⁾が該当した。この3論文についてのメタ解析を実施したところ、再葛西手術の有無は総生存率には影響を与えていない可能性が示唆された(オッズ比 1.03)。(図 5-14)。しかし、Nio ら⁷⁾は再葛西手術の適応を限定し早期の肝移植を可能にすることで、総生存率の上昇につながっている可能性があるとしている。

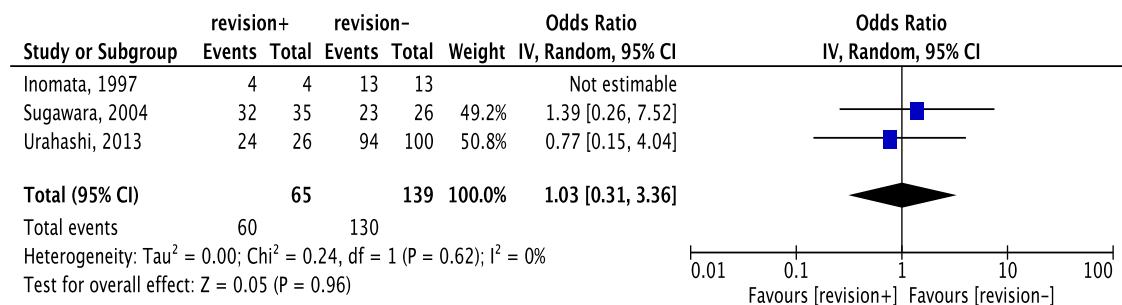


図 5-14

【害の評価：再手術による合併症】

再葛西手術を実施した際の合併症については、1論文⁵⁾で大きな合併症はなかったと報告されているが、再葛西手術そのものを実施した際の比較検討論文は認められなかった。しかし、再葛西手術の有無と肝移植時の合併症について検討した症例対照研究が2編^{9, 10)}あり、これらのメタ解析からは、腸管穿孔の頻度が高いことが示された(オッズ比 5.81)。(図 5-15)。しかし、信頼区間は広く、解釈に注意を要する。

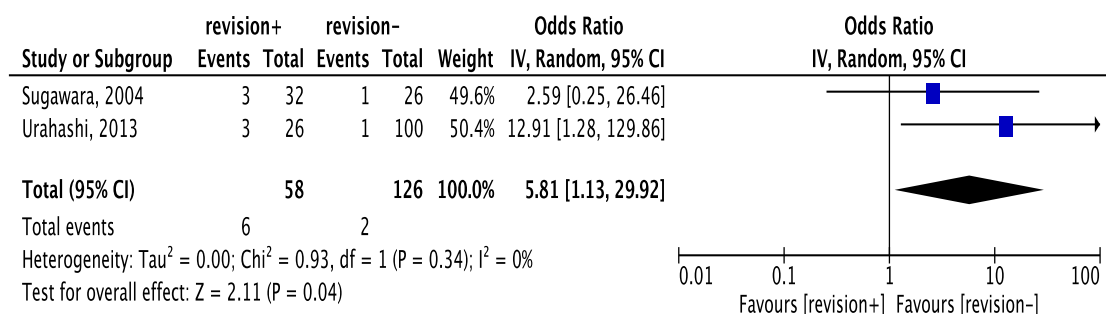


図 5-15

【推奨文の作成】

再葛西手術に対する推奨の作成にあたっては、一旦黄疸消失を得た胆道閉鎖症術後患者に対する自己肝生存率の向上、総生存率の向上および再葛西手術による合併症を重視した結果、一旦減黄したが再上昇した例、または、一旦良好な胆汁排泄を認めたものの、突然胆汁排泄の途絶を来した患者に適応を限定し、早期の肝移植を可能にする事により、総生存率の上昇につながっていく可能性があるため、再葛西手術を行う事が提案される。

参考文献

- 1) Ibrahim M, Miyano T, Ohi R, et al.: Indications and results of reoperation for biliary atresia. in Biliary atresia (Ohi R, ed), 1991, pp.96-100. ICOM Associates Inc, Tokyo.
- 2) Freitas L, Gauthier F, Valayer J: Second operation for repair of biliary atresia. J Pediatr Surg 1987;22:857-860,.
- 3) Hasegawa T, Kimura T, Sasaki T, et al.: Indication for redo hepatic portoenterostomy for insufficient bile drainage in biliary atresia: re-evaluation in the era of liver transplantation. Pediatr Surg Int 2003;19:256-259.
- 4) Inomata Y, Oike F, Okamoto S, et al.: Impact of the development of a liver transplantation program on the treatment of biliary atresia in an institution in Japan. J Pediatr Surg 1997;32:1201-1205.
- 5) 安藤久實、金子健一郎、小野靖之、他：胆道閉鎖症 診断・治療・研究の最先端 肝移植時代における肝門部再探掘術の意義. 小児外科 2008;40:119-122.
- 6) 佐伯 守洋、中野 美和子、黒田 達夫：胆道閉鎖症 肝門部腸吻合術の再手術 胆道閉鎖症再手術症例の検討 小児外科 1997;29:972-976.
- 7) Nio M, Sasaki H, Tanaka H, et al.: Redo surgery for biliary atresia. Pediatr Surg Int 2013;29:989-993.

- 8) 西寿治, 山本弘, 檜村統子: 1997 胆道閉鎖症 肝門部腸吻合術の再手術
胆道閉鎖症再手術の時期. 小児外科 1997;29:928-933.
- 9) Urahashi T, Ihara Y, Sanada Y, et al.: Effect of repeat Kasai hepatic
portoenterostomy on pediatric live-donor liver graft for biliary atresia.
Experimental and Clinical transplantation 2013;3:259-263.
- 10) Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J. et al.: Impact of previous multiple
portoenterostomies on living donor liver transplantation for biliary
atresia. Hepato-Gastroenterology 2004;51:192-194.

第6章 合併症

第1節 合併症領域総論

第1項

胆道閉鎖症術後遠隔期の主な合併症（入院中の急性期合併症を除く）としてシステマティックレビューの結果では、胆管炎、食道・胃静脈瘤、脾機能亢進症、肝肺症候群、肺高血圧症、肝内結石、肝細胞がん、FNH、消化管出血（異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃症および腸症）、肝性脳症、病的骨折、術後ウイルス性肝炎、皮膚掻痒などが挙げられ¹⁻⁷⁾、これらにつき系統的文献検索が行われた。

1. 胆管炎と肝内胆管拡張

胆管炎の発生頻度は40-90%程度の報告があり⁸⁻¹⁶⁾、長期生存例では45-60%程度に胆管炎の既往があると報告されている^{13, 14, 17)}。術後1-2年に発生頻度が高いとされ^{3, 4, 9)}、術後早期の胆管炎により黄疸が再燃する危険性が高い。遠隔期においても胆管炎はその後の経過を左右する重要な合併症であり¹⁾、遠隔期の胆管炎に対して、特に肝内胆管拡張や肝内結石がなければ抗生剤治療への反応は良好とする報告がみられた^{3, 4, 18-20)}。予防的抗菌剤投与の有用性の報告も散見される^{21, 22)}。

葛西手術後の胆汁うっ滞から肝内胆管拡張を来すことがある頻度は3.1-36.4%との報告^{12, 17, 18, 46)}があり、Ⅰ型、Ⅱ型でも見られ^{3, 4)}、しばしば胆管炎を併発し葛西手術後の自己肝の終末像とする指摘もある。繰り返す胆管炎から肝移植の適応とされることもある⁴⁶⁾。胆汁うっ滞から肝内結石が形成されることがあり、その頻度は2.0-23.8%とされる^{12, 17)}。肝移植時の摘出肝では53%に肝内結石を認めたとの報告⁴⁸⁾もある。

2. 門脈圧亢進症

門脈圧亢進症の頻度は24-96%^{8, 14, 17)}、食道静脈瘤の頻度は48-64%^{8, 17, 23, 24)}、静脈瘤出血（消化管出血）の頻度は4.5-21.6%^{8, 12, 21, 25-30)}と報告されている。対処として予防的内視鏡治療、薬物療法（ β ブロッカー）、シャント造設術（distal splenorenal shunt, Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt; TIPS）、脾摘・血管廓清術などの報告があり^{3, 4, 9, 14, 30-36)}、コントロール不良例には肝移植が選択される^{34, 37)}。

脾機能亢進症やそれに対する脾摘術、部分脾塞栓術（Partial Splenic Embolization; PSE）の頻度に関する記載は少ないが、胆道閉鎖症術後の脾機

能亢進症が 15.3%に見られたとする報告¹²⁾もある。小児では摘脾後の重症感染症のリスクを考慮して脾摘よりも PSE が選択され³⁸⁻⁴⁴⁾、重度の脾機能亢進症の制御に早期の PSE が有効であったとの報告³⁸⁾もある。

肝肺症候群の頻度は 1.5-4.0%と報告^{3,4,11,42-44)}される。コントラスト心エコーや肺血流シンチにより診断され^{3,4)}、肝移植により改善が期待される^{3,4)}。

肺高血圧症は 3.0-4.6%の頻度で見られ^{3,4,45)}、呼吸困難感、心電図異常、心エコーなどを機に発見される⁴⁵⁾が、症状が目立たず潜在的に進行する例があり注意を要する。心エコーによりスクリーニング・フォローアップを行い、最も信頼度の高い確定診断法は心臓カテーテル検査と考えられている^{3,4)}。

3. 腫瘍

線維化の進んだ肝組織より限局性結節性過形成 (FNH) のような良性病変や、時に肝細胞がんの発生をみる。肝細胞がんの頻度は 0.5-1.3%とされ^{8,49,50)}、発症年齢は 0.7 歳から成人期にまで及ぶ^{8,50)}。他の悪性腫瘍として肝内胆管がんの報告⁵⁰⁾もみられる。FNH の頻度は 3.8%との報告があり⁵⁰⁾、他の良性腫瘍（腫瘍性病変）として再生結節、腺腫の報告もある^{50,51)}。

4. その他の合併症

術後ウイルス性肝炎として輸血後肝炎の報告がみられる⁵²⁾。また、胆汁うっ滞、高胆汁酸血症による皮膚掻痒も良くみられる。さらに、肝線維化が進行して非代償性肝硬変になれば肝性脳症がみられることも考えられるが、今回の検索では胆道閉鎖症に関連した報告は認められなかった。また、胆汁分泌不全により脂肪および脂溶性ビタミンの吸収障害が起こり、ビタミン D 欠乏から病的骨折を起こすこともある。骨病変（骨塩量減少、骨折など）の頻度は 73.8%にみられたとする報告⁵³⁾もある。さらに、12 歳以上の胆道閉鎖症術後女児において、無月経（原発性、二次性）が 42.8%, でみられ、ほぼ正常とされたのは 21.4%に留まるとされる^{54,55)}。

【文献】

1. Nio M, Sano N, Ishii T, Sasaki H, Hayashi Y, Ohi R. Cholangitis as a late complication in long-term survivors after surgery for biliary atresia. J Pediatr Surg. 2005. 39(12): 1792-9.
2. 小林 弘幸, 岡崎 任晴, 宮野 武, 陳 守誠. 【胆と脾疾患の長期予後】 胆道疾患 胆道閉鎖症の長期予後に関する検討. 肝・胆・脾. 1999. 38(2):

257-262.

3. 佐々木 英之, 田中 拓, 仁尾 正記. 【わが国の小児外科五十年のあゆみ】胆道閉鎖症の手術と遠隔期の問題点. 日本外科学会雑誌. 2014. 115(6): 317-322.
4. 佐々木 英之, 田中 拓, 仁尾 正記. 【ビジュアル小児外科疾患のフォローアップ・プログラム-手術直後から遠隔期の問題点まで】胆道閉鎖症. 小児外科. 2014. 46(11): 1124-1128.
5. 高橋 翼, 岡崎 任晴, 山高 篤行. 胆道閉鎖症 最近の治療と予後. 小児科. 2009. 50(2): 225-230.
6. 仁尾 正記, 佐々木 英之, 田中 拓, 岡村 敦. 【胆汁うっ滞-診療の最先端】胆道閉鎖症. 小児内科. 2011. 43(6): 1022-1026.
7. Hadzic N, Davenport M, Tizzard S, Singer J, Howard ER, Mieli-Vergani. Long-term survival following Kasai portoenterostomy: is chronic liver disease inevitable?. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003. 37(4): 430-3.
8. Bijl EJ, Bharwani KD, Houwen RH, de Man . The long-term outcome of the Kasai operation in patients with biliary atresia: a systematic review. . Neth J Med. 2013. 71(4): 170-3.
9. Davenport. Biliary atresia. . Semin Pediatr Surg. 2005. 14(1): 42-8.
10. Lai HS, Chen WJ, Chen CC, Hung WT, Chang . Long-term prognosis and factors affecting biliary atresia from experience over a 25 year period. . Chang Gung Med J. 2006. 29(3): 234-9.
11. Ng VL, Haber BH, Magee JC, Miethke A, Murray KF, Michail S, Karpen SJ, Kerkar N, Molleston JP, Romero R, Rosenthal P, Schwarz KB, Shneider BL, Turmelle YP, Alonso EM, Sherker AH, Sokol . Medical status of 219 children with biliary atresia surviving long-term with their native livers: results from a North American multicenter consortium. . J Pediatr. 2014. 165(3): 539-546.e2.
12. Chiba T, Ohi R, Nio M, Ibrahim. Late complications in long-term survivors of biliary atresia. . Eur J Pediatr Surg. 1992. 2(1): 22-5.
13. 仁尾 正記, 大井 龍司, 林 富. 【成人期に達した小児外科術後症例の諸問題】成人期に達した胆道閉鎖症術後症例の問題点と対処について. 小児外科. 2006. 38(10): 1201-1206.

14. 仁尾 正記, 佐々木 英之, 田中 拓, 岡村 敦. 小児から成人に至る外科
こどもからおとなへ 胆道閉鎖症術後の成人期の問題. 日本外科学会雑誌.
2013. 114(4): 201-205.
15. 日本胆道閉鎖症研究会事務局. . 日本胆道閉鎖症研究会全国登録集計用紙
(1989-2013) . . <http://jbas.net/registration/>: (2015/08/06 ダウン
ロード).
16. 小野 靖之, 内田 広夫. 【肝胆膵・術後病態を学ぶ】 膵胆管合流異常・先
天性胆道閉鎖症術後 肝門部空腸吻合後胆管炎の頻度・対処法. 肝・胆・
膵. 2014. 69(1): 23-2
17. Kumagi T, Drenth JP, Guttman O, Ng V, Lilly L, Therapondos G, Hiasa
Y, Michitaka K, Onji M, Watanabe Y, Sen S, Griffiths W, Roberts E,
Heathcote J, Hirschfield. Biliary atresia and survival into adulthood
without transplantation: a collaborative multicentre clinic review. .
Liver Int. 2012. 32(3): 510-8
18. 土田 嘉昭, 高橋 篤, 鈴木 則夫, 河原崎 秀雄, 本名 敏郎. 【胆道閉鎖症
をめぐって】 胆道閉鎖症術後における肝内胆管嚢胞状拡張. 小児外科.
1999. 31(3): 266-272.
19. 東本 恭幸, 齋藤 武, 金田 英秀, 古屋 武史, 佐藤 かおり, 岩井 潤, 星
野 直. 【胆道閉鎖症 診断・治療・研究の最先端】 EBMに基づいた胆管炎
の抗菌薬治療. 小児外科. 2008. 40(1): 93-101.
20. 堀越 健太郎, 塚本 加奈子, 小笠原 有紀, 村上 哲朗, 岡田 安弘, 小林
弘幸, 山高 篤行, 宮野 武. 【小児外科疾患の長期合併症と予後】 思春
期以降の胆道閉鎖症の胆管炎の治療方針. 小児外科. 2002. 34(8):
966-969.
21. Bu LN, Chen HL, Chang CJ, Ni YH, Hsu HY, Lai HS, Hsu WM, Chang .
Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis
after the Kasai portoenterostomy. . J Pediatr Surg. 2003. 38(4): 590-3.
22. Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith D, Karrer . Use of rifampin
for severe pruritus in children with chronic cholestasis. . J Pediatr
Gastroenterol Nutr. 1999. 29(4): 442-7.
23. Duche M, Ducot B, Ackermann O, Jacquemin E, Bernard. Progression to
high-risk gastroesophageal varices in children with biliary atresia

- with low-risk signs at first endoscopy. . J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015. 60(5): 664-8.
24. Mitchell AW, Jackson . Trans-anastomotic porto-portal varices in patients with gastrointestinal haemorrhage. . Clin Radiol. 2000. 55(3): 207-11.
 25. Shinkai M, Ohhama Y, Take H, Kitagawa N, Kudo H, Mochizuki K, Hatata. Long-term outcome of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: >20-year experience at a children's hospital. . J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009. 48(4): 443-50.
 26. van Heurn LW, Saing H, Tam . Portoenterostomy for biliary atresia: Long-term survival and prognosis after esophageal variceal bleeding. . J Pediatr Surg. 2004. 39(1): 6-9.
 27. Wanty C, Helleputte T, Smets F, Sokal EM, Stephenne. Assessment of risk of bleeding from esophageal varices during management of biliary atresia in children. . J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013. 56(5): 537-43.
 28. 大畠 雅之, 徳永 隆幸, 望月 響子, 田浦 康明, 稲村 幸雄, 永安 武. 胆道閉鎖症術後の門脈圧亢進症による消化管出血 特に小腸からの出血が疑われた症例について. 長崎医学会雑誌. 2011. 86(1): 1/9/2015.
 29. 久保 雅子, 徳丸 忠昭, 尾上 正孝. 〔先天性胆道閉鎖症術後の門脈圧亢進症〕 腸間膜静脈瘤の診断と治療. 小児外科. 1988. 20(2): 225-231.
 30. Sasaki Takashi, Hasegawa Toshimichi, Shimizu Yoshiyuki, Kimura Takuya, Soh Hideki, Fukuzawa Masahiro. Portal Hypertensive Gastropathy After Surgery for Biliary Atresia(胆道閉鎖術後の門脈圧亢進症性胃病変). Surgery Today. 2005. 35(5): 385-388.
 31. Duche M, Ducot B, Ackermann O, Baujard C, Chevret L, Frank-Soltysiak M, Jacquemin E, Bernard. Experience with endoscopic management of high-risk gastroesophageal varices, with and without bleeding, in children with biliary atresia. . Gastroenterology. 2013. 145(4): 801-7
 32. Hasegawa T, Tamada H, Fukui Y, Tanano H, Okada. Distal splenorenal shunt with splenopancreatic disconnection for portal hypertension in biliary

- atresia. . *Pediatr Surg Int*. 1999. 15(2): 92-6.
33. Huppert PE, Goffette P, Astfalk W, Sokal EM, Brambs HJ, Schott U, Duda SH, Schweizer P, Claussen . Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in children with biliary atresia. . *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2002. 25(6): 484-93.
34. 西 明, 山本 英輝, 土岐 文彰, 黒岩 実, 鈴木 則夫. 【小児消化管内視鏡:診断と治療の最前線】 胆道閉鎖症術後食道静脈瘤に対する内視鏡治療. *小児外科*. 2012. 44(3): 254-258.
35. Lampela H, Kosola S, Koivusalo A, Lauronen J, Jalanko H, Rintala R, Pakarinen . Endoscopic surveillance and primary prophylaxis sclerotherapy of esophageal varices in biliary atresia. . *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012. 55(5): 574-9.
36. Mitchell AW, Jackson . Trans-anastomotic porto-portal varices in patients with gastrointestinal haemorrhage. . *Clin Radiol*. 2000. 55(3): 207-11.
37. Sanada Y, Mizuta K, Urahashi T, Ihara Y, Wakiya T, Okada N, Yamada N, Egami S, Ushijima K, Otomo S, Sakamoto K, Yasuda Y, Kawarasaki. Indication of liver transplantation for jaundice-free biliary atresia with portal hypertension. . *Ann Transplant*. 2011. 16(4): 7/11/2015.
38. 仁尾 正記, 和田 基, 佐々木 英之, 風間 理郎, 西 功太郎, 田中 拓. 【小児外科疾患術後患者の長期予後 成人期における諸問題】 胆道閉鎖症. *日本外科学会雑誌*. 2009. 110(4): 195-198.
39. 大塚 恭寛, 岡田 忠雄, 吉田 英生, 松永 正訓, 幸地 克憲, 大沼 直躬. 当科における胆道閉鎖症術後の脾機能亢進症に対する部分的脾動脈塞栓術の検討. *日本小児外科学会雑誌*. 2002. 38(7): 1057-1063.
40. 佐々木 英之, 田中 拓, 仁尾 正記. 【肝胆膵・術後病態を学ぶ】 膵胆管合流異常・先天性胆道閉鎖症術後 胆汁性肝硬変・肝不全に至る場合は(どのような疾患に移植が必要となるか、その頻度・術後経過時間も含めて). *肝・胆・膵*. 2014. 69(1): 29-35.
41. 仁尾 正記, 佐野 信行, 石井 智浩, 佐々木 英之, 木村 大, 林 富, 大井 龍司. 門脈圧亢進に伴う脾機能亢進症に対する部分的脾動脈塞栓術の効果 血小板数の長期的推移に関する検討. *日*

- 本小児外科学会雑誌. 2003. 39(2): 181-186.
42. Urahashi T, Mizuta K, Sanada Y, Umehara M, Wakiya T, Hishikawa S, Hyodo M, Sakuma Y, Fujiwara T, Yasuda Y, Kawarasaki. Pediatric living donor liver transplantation for biliary atresia with hepatopulmonary syndrome: the gift of a second wind. . *Pediatr Surg Int*. 2011. 27(8): 817-21.
 43. 佐々木 英之, 仁尾 正記, 石井 智浩, 佐野 信行, 林 富, 大井 龍司. 胆道閉鎖症長期経過例における続発性肺血流異常症例の検討. 日本小児外科学会雑誌. 2006. 42(5): 561-567.
 44. 仁尾 正記, 佐々木 英之, 林 富, 大井 龍司. 【胆道閉鎖症 診断・治療・研究の最先端】 長期経過中の肺血流異常. 小児外科. 2008. 40(1): 67-71.
 45. 木村 拓也, 井原 欣幸, 佐々木 隆士, 長谷川 利路, 上野 豪久, 小垣 滋豊, 虫明 聡太郎, 福澤 正洋. 【胆道閉鎖症 診断・治療・研究の最先端】 胆道閉鎖症術後の肺高血圧症. 小児外科. 2008. 40(1): 72-77.
 46. Tsuchida Y, Honna T, Kawarasaki. Cystic dilatation of the intrahepatic biliary system in biliary atresia after hepatic portoenterostomy. . *J Pediatr Surg*. 1994. 29(5): 630-4.
 47. Watanabe M, Hori T, Kaneko M, Komuro H, Hirai M, Inoue S, Urita Y, Hoshino. Intrahepatic biliary cysts in children with biliary atresia who have had a Kasai operation. . *J Pediatr Surg*. 2007. 42(7): 1185-9.
 48. Tainaka T, Kaneko K, Seo T, et al, 2006, Hepatolithiasis after hepatic portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 41:808-811
 49. Hadzic N, Quaglia A, Portmann B, Paramalingam S, Heaton ND, Rela M, Mieli-Vergani G, Davenport. Hepatocellular carcinoma in biliary atresia: King's College Hospital experience. . *J Pediatr*. 2011. 159(4): 617-22. e1.
 50. Yoon HJ, Jeon TY, Yoo SY, Kim JH, Eo H, Lee SK, Kim . Hepatic tumours in children with biliary atresia: single-centre experience in 13 cases and review of the literature. . *Clin Radiol*. 2014. 69(3): e113-9.
 51. Liang JL, Cheng YF, Concejero AM, Huang TL, Chen TY, Tsang LL, Ou . Macro-regenerative nodules in biliary atresia: CT/MRI findings and their pathological relations. . *World J Gastroenterol*. 2008. 14(28):

4529-34.

52. 仁尾 正記, 佐々木 英之, 林 富, 大井 龍司. 【小児外科疾患の長期フォローアップ いつ、何をチェックするか】 胆道閉鎖症の長期フォローアップ. 小児外科. 2007. 39(10): 1203-1207.
53. 平野 暁, 片山 仁, 白形 彰宏. 先天性胆道閉鎖症における骨変化 術後患者 42 例の検討. 日本医学放射線学会雑誌. 1990. 50(1): 29-39.
54. Nakano M, Saeki M, Hagane. Delayed puberty in girls having biliary atresia. . J Pediatr Surg. 1990. 25(7): 808-11.
55. 中野 美和子, 佐伯 守洋, 黒田 達夫. 【胆道閉鎖症をめぐる】 思春期以降における胆道閉鎖症の諸問題. 小児外科. 1999. 31(3): 286-290.

第2節 合併症領域 クリニカルクエスションと推奨

CQ13:胆管炎に対する抗菌薬の予防投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症術後に胆管炎予防の目的で TMP/SMZ などの抗菌剤投与の考慮を推奨する。

推奨の強さ「1」：強く推奨する（一致率 78%）

エビデンスの強さ：C（弱）

解説：

【文献検索結果】

抗菌薬の予防的投与の有用性を検討した論文の中で、メタアナリシスが可能な前方視的検討を行った論文は存在しない。しかし、いくつかの観察研究や症例報告がある。Lally ら¹⁾は後方視的検討の結果、予防的抗菌薬投与群の胆管炎再発率は非投与群に比して低かったと報告している。また、Mones ら²⁾は TMP/SMZ 服用中に胆管炎を繰り返していたが、neomycin に切り替えたところ再発しなくなったという 3 症例を報告している。一方、Bu ら³⁾の報告によると、予防的抗菌薬投与群（TMP/SMZ または neomycin）は非投与群に比して有意に胆管炎再発率が低く、かつ生存率が高いとしており、かつ TMP/SMZ と neomycin の間には差がなかったとしている。参考として、Zhang ら⁴⁾の術後のステロイド使用に関するメタアナリシスの論文では、術後胆管炎の発生にはステロイドは影響を与えないという結果が記載されている。

抗菌薬投与に関する有害事象を報告した論文は存在しないが、抗菌薬使用による耐性菌発生の問題は常に念頭に置く必要があり、使用する抗菌薬の種類は今後慎重に検討をすることが求められるとともに、Lien ら⁵⁾のプロバイオティクスが neomycin と同等の胆管炎予防効果があったとする報告は注目に値することを追記する。

【益の評価】

胆管炎の発症率を低下させる、自己肝生存率を向上させる、の 2 点を評価した。

【害の評価】

耐性菌を増加させる、抗生剤投与にかかわる副作用の 2 点を評価したが、こ

れらを報告した論文は見いだせなかった。

【推奨文作成の経過】

以上の様な観察研究や症例報告を参考にすると、エビデンスの強さは低いものの、使用した際の有害事象に重篤なものがないと考えられる点（害の評価）と、胆管炎を予防する効果があるといういくつかの報告（益の評価）の示唆に基づいて、術後予防的抗菌薬投与を行うことを推奨することが妥当であると結論した。

【文献】

1. Lally KP, Kanegaye J, Matsumura M, et al. 1989. Perioperative factors affecting the outcome following repair of biliary atresia. *Pediatrics* 83:723-6.
2. Mones RL, DeFelice AR, Preud'Homme D. 1994. Use of neomycin as the prophylaxis against recurrent cholangitis after Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 29: 422-4.
3. Bu LN, Chen HL, Chang CJ, et al. 2003. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 38: 590-3.
4. Zhang D, Yang HY, Jia J, et al. 2014. Postoperative steroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia: a meta-analysis. *Int J Surg* 12: 1203-9.
5. Lien TH, Bu LN, Wu JF, et al. 2015. Use of *Lactobacillus casei rhamnosus* to Prevent Cholangitis in Biliary Atresia After Kasai Operation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 60: 654-8.

CQ14:胆管炎に対する薬物投与は有用か？

推奨：胆管炎に対しては初期治療（エンピリック治療）に適した抗菌薬を投与し、その後は細菌学的検索で得られる分離菌に感受性を有する抗菌薬で治療することを推奨する。

推奨の強さ「2」：弱く推奨する（一致率 81%）

エビデンスの強さ：C（弱）

解説

胆道閉鎖症の術後胆管炎の発生頻度は 30-50%とされ¹⁾、近年においてもその発生は減少しておらず、依然として患児の予後を左右する重大な合併症の一つである^{1, 2)}。胆管炎に対する治療は経口摂取制限や薬物療法からなり、薬物療法の主体は抗菌薬投与であり、その他にはステロイドおよび利胆薬などがある。

一方、胆管炎に対する抗菌薬の有用性に関するエビデンスは、その数、質ともに十分とは言えず、その大部分²⁻⁸⁾は観察研究であり科学的エビデンスに乏しいと言わざるを得ない。胆道閉鎖症の術後胆管炎に関するガイドラインは存在せず、現状では成人を対象とした改訂「胆道感染症の国際診療ガイドライン Updated Tokyo Guidelines (TG 13)」⁹⁾が抽出されたのみである。胆道閉鎖症における胆管炎の起炎菌は、腸内細菌に加え緑膿菌やブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌（NFGNR）の頻度が高い^{6, 7)}とされるが、抗菌薬投与に当たっては細菌の感受性に加えて抗菌薬の胆汁移行性や薬物動態・薬力学への考慮が求められ^{6, 7, 10)}、同時に、世界規模での腸内細菌群を筆頭とする薬剤耐性化や新たな抗菌薬の登場なども考慮する必要がある。

胆管炎の治療においては、抗菌薬以外の薬剤または治療法に関しエビデンスを提供する文献を見いだすことはできなかった。

【文献検索結果】

1 次スクリーニングで検索された 278 文献のうち、80 編に対し 2 次スクリーニングとして評価が行われた。最終的に 15 編¹⁻¹⁵⁾がレビュー対象となった。しかし、胆道閉鎖症術後の胆管炎に対する薬物療法の文献は少なく、また、メタアナリシスが可能な文献も存在しなかった。比較的新しいと考えられる 2000 年以降の論文は数編のみで、各施設における抗菌薬の有効性を述べた症例観察研究であり²⁻⁴⁾、抗菌薬同士の比較や抗菌薬投与の有効性を科学的に検証した

ものはなかった。胆道閉鎖症の胆管炎に関するガイドラインは存在しなかった。一方、成人対象ではあるが、2013 年版胆道感染症の国際診療ガイドライン Updated Tokyo Guidelines (TG 13) ⁹⁾が見いだされた。

【益の評価】

観察研究で有効とされた薬剤は、予防投与では ST 合剤（スルファメトキサゾール/トリメトプリム (TMP/SMZ)）またはネオマシン ³⁾、胆管炎発症時の治療にはセフォペラゾン (CPZ) または経年的に奏効率低下が懸念される CPZ に代わり推奨されたメロペネム ⁴⁾であった。長期予後への影響に関しては、予防投与群の胆管炎発生は非投与群に較べ有意に少なく、投与群の生存率は向上していた ³⁾。

胆管炎発症時の初期治療の点では、成人の改訂胆道感染症の国際診療ガイドライン Updated Tokyo Guidelines (TG 13) ⁹⁾が参考に値する。このガイドラインでは、市中・医療関連別に、胆道感染の重症度別に応じて、細菌学的診断が確定するまでの初期治療（エンピリック治療）に使用が適切と判断される抗菌薬が選定されている。治療対象となる起炎菌バリエーションも胆道閉鎖症のそれに似通っており、小児と成人との差異、肝門部空腸吻合術後の特殊な点を理解していることを前提に初期治療の際に参考できる。

【害の評価】

胆管炎の治療における絶飲食やステロイドおよび利胆剤投与の有効性に関しては、エビデンスを提供する文献は見当たらなかった。また、重大な副作用を報告する論文も存在しなかった。

【推奨文の作成】

以上より、胆汁移行が良く分離菌に感受性を有する抗菌薬の投与は、胆道閉鎖症の胆管炎に対して有用である。治療に当たっては病原細菌を同定する検査を行い、その結果に基づいて抗菌薬を選択することは、合理的かつ有用であると言える。

【文献】

1. Deguchi E, Yanagihara J, Shinjo H, et al. Periodic bile cultures and irrigation of the external jejunostomy for cholangitis in biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 1996; 11(4): 234-6.

2. Wu ET, Chen HL, Ni YH, et al. Bacterial cholangitis in patients with biliary atresia: impact on short-term outcome. *Pediatr Surg Int.* 2001; 17(5-6): 390-5.
3. Bu LN, Chen HL, Chang CJ, et al. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg.* 2003; 38(4): 590-3.
4. Wong KK, Fan AH, Lan LC, et al. Effective antibiotic regime for postoperative acute cholangitis in biliary atresia--an evolving scene. *J Pediatr Surg.* 2004; 39(12): 1800-2.
5. Hitch DC, Lilly JR. Identification, quantification, and significance of bacterial growth within the biliary tract after Kasai's operation. *J Pediatr Surg.* 1978; 13(6D): 563-9
6. 東本 恭幸, 齋藤 武, 金田 英秀ら. 【胆道閉鎖症 診断・治療・研究の最先端】 EBMに基づいた胆管炎の抗菌薬治療. *小児外科.* 2008; 40(1): 93-101.
7. 溝手 博義, 秋吉 建二郎, 中溝 博隆ら. 【小児の感染症】 腹部外科感染症 胆道感染症(胆道閉鎖症術後症例). *小児外科.* 2003; 35(11): 1343-8.
8. Schukfeh N, Doerner JM, Heintschel von Heinegg E, et al. Spectrum of pathogens in native liver, bile, and blood during pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2014; 18(3): 266-71.
9. Gomi H, Solomkin JS, Takada T, et al. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013; 20(1): 60-70.
10. 林 周作, 橋本 俊, 南 宗人ら. 胆道閉鎖症術後胆管炎の対策 特に起炎菌の推定と抗生剤の選択について. *日小外会誌,* 1992; 28(6): 1132-40.
11. Rothenberg SS, Schroter GP, Karrer FM, et al. Cholangitis after the Kasai operation for biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1989; 24(8): 729-32.
12. Ecoffey C, Rothman E, Bernard O, et al. Bacterial cholangitis after surgery for biliary atresia. *J Pediatr.* 1987; 111(6Pt 1): 824-9.
13. Yura J, Kamiya Y, Suzuki T, et al. Pharmacokinetics and clinical evaluation of imipenem/cilastatin sodium in pediatric surgery. *Jpn J Antibiot.* 1988; 41(11): 1721-30.

14. Houwen RH, Bijleveld CM, de Vries-Hospers HG. Ciproxacin for cholangitis after hepatic portoenterostomy. *Lancet*. 1987; 1(8546): 1367.
15. Chaudhary S, Turner RB. Trimethoprim-sulfamethoxazole for cholangitis following hepatic portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr*. 1981; 99(4): 656-8.

CQ15:胆道閉鎖症術後症例における肝内胆管拡張あるいは肝内胆管嚢胞に対して PTBD は有効か？

推奨:胆道閉鎖症術後肝内胆管嚢胞状拡張に対する Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage; PTBD は、胆管炎制御のために短期間の橋渡しの姑息的治療として行うことを提案する。

推奨の強さ「2」:弱く推奨する (一致率 84%)

エビデンスの強さ :D (とても弱い)

解説

【文献検索結果】

CQ に対して、1 次スクリーニングで 74 編の文献を抽出し、そのうち 21 編が 2 次スクリーニングの対象となった。最終的に 14 編の文献が基準を満たしたが、益の評価、害の評価について言及のない 1 編を除外した 13 編をレビューの対象とした。一次スクリーニングで 74 文献が同定され、このうち 21 文献が検討された。6 文献はメタアナリシスの報告であった。胆管炎頻度の低下または胆管炎制御、自己肝生存率の上昇あるいは自己肝生存の延長、合併症をアウトカムとして文献を解析した。

【益の評価】

胆道閉鎖症術後肝内胆管嚢胞状拡張に対して、経皮経肝的胆道ドレナージ施行後に胆管炎頻度が減少したとする文献はなかった。Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage; PTBD 施行後に胆管炎が制御されたとする症例を有効として、観察研究のメタアナリシスを行ったところ、PTBD 施行群において PTBD 非施行群よりも有効例が若干多い傾向が認められたが、エビデンスの強さは低く、有意差はなかった ($p=0.18$)^{1), 2), 3)-5), 6)}。メタアナリシスには含まれなかった症例集積研究では、PTBD 施行後も胆管炎が制御できなかったとする報告が 2 編存在した^{7), 8)}。(エビデンスの強さ D)

後方視的研究ではあるが、肝内胆管拡張(嚢胞)の形態(simple or complicated, communicating or isolated)や嚢胞の個数(solitary or multiple)などによる肝内胆管嚢胞状拡張の病態の違いを指摘する文献が存在する^{6), 9)}。胆道閉鎖症術後肝内胆管嚢胞状拡張の病因については諸説あり^{5), 8)}、その病態も多くの因子が関与する。今後 PTBD の適応、他の治療内容や病態などの条件を揃えた観

察研究が行われれば、PTBD の胆管炎制御効果について、エビデンスの強さが上がる可能性がある。

PTBD とその後の肝移植施行について言及された文献について、観察研究のメタアナリシスを行ったところ、自己肝生存率はPTBD 施行群でやや高い(44. 4% vs 32%) 傾向が認められたが、有意差はなかった ($p=0.13$)^{1), 2), 4)-6), 9)}。アウトカムとしての死亡や移植の原因・理由が単一ではなく、観察期間や PTBD 後に行われた治療内容についても一律ではないことから、アウトカムが PTBD による直接的な効果かどうか疑問である。(エビデンスの強さ D)

【害の評価】

PTBD 挿入時の合併症や処置に対する精神的ストレスに関する文献はなかった。PTBD の挿入手技や方法は他の疾患と同じであり、胆道閉鎖症で特別異なることはない。ただ、症例の年齢、体格や全身状態（出血傾向、腹水、呼吸状態など）について、症例ごとに特別な配慮が必要である。また、精神的ストレスに関して定量的に評価することは困難であるが、PTBD の手技やカテーテルの長期間留置状態が患児や家族に精神的ストレスを惹き起こし、QOL を低下させることは想像に難くない。

以上から、胆道閉鎖症術後肝内胆管嚢胞状拡張に対する PTBD の有効性については、極めて低いエビデンスの強さの文献しかないので、胆道閉鎖症術後肝内胆管嚢胞状拡張に対する PTBD は、肝移植待機患児などにおける胆管炎制御のための短期的な橋渡しの姑息的治療として行われる治療である。

【推奨文作成の経過】

肝内胆管嚢胞は多くの因子が関与する病態であり、病態の背景や PTBD の適応基準は統一されておらず、メタアナリシスにおいて PTBD の効果である胆管炎頻度の低下や自己肝生存率の向上を示す報告はなかった。胆管炎制御効果を示す観察研究、症例報告は散見された。また合併症の報告もなかったが、カテーテル挿入や留置の伴う患者のストレスを重視し、効果と患者不利益のバランスを総合的に勘案して推奨文を作成した。

【文献】

1. Nakama T, Kitamura T, Matsui A, et al. 1991. Ultrasonographic findings and management of intrahepatic biliary tract abnormalities after portenterostomy. J Pediatric Surgery 26: 32-36.

2. Ishii K, Matsuo S, Hirayama Y, et al. 1989. Intrahepatic biliary cysts after hepatic portoenterostomy in children with biliary atresia. *Pediatric Radiology* 19: 471-473
3. Werlin SL, Sty JR, Starshak RJ, et al. 1985. Intrahepatic biliary tract abnormalities in children with corrected extrahepatic biliary atresia. *J pediatric Gastroenterology Nutrition* 4: 537-541
4. Kimura K, Hashimoto S, Nishijima E, et al. 1980. Percutaneous transhepatic cholangiodrainage after hepatic portoennterostomy for biliary atresia. *J Pediatric Surgery* 15: 811-816.
5. Tsuchida Y, Honna T, Kawarasaki H. 1994. Cystic dilatation of the intrahepatic biliary system in biliary atresia after hepatic portoennterostomy. *J Pediatric Surgery* 29: 630-634.
6. Watanabe M, Hori T, Kaneko M, et al. 2007. Intrahepatic biliary cysts in children with biliary atresia who have had a Kasai operation. *J Pediatric Surgery* 42 : 1185-1189.
7. Erdman SH, Barber BJ, Barber LL. 2002. Aspergillus cholangitis: A late complication after Kasai portenterostomy. *J Pediatric Surgery* 37: 923-925.
8. Bu LN, ChenHL, Ni YH, et al. 2002. Multiple intrahepatic biliary cysts in children with biliary atresia. *J Pediatric Surgery* 37: 1183-1187.
9. Kawarasaki H, Itoh M, Mizuta K, et al. 1997. Further observations on cystic dilatation of the intrahepatic biliary system in biliary atresia after hepatic portoenterostomy. *Tohoku J Experimental Medicine* 181: 175-183.

CQ16:胆道閉鎖症術後の胃食道静脈瘤出血に対して有用な治療法はなにか？

推奨：急性期の治療として血管作動薬も含めた出血性ショック対策後、速やかに内視鏡的治療（静脈瘤結紮療法あるいはそれが困難な場合には硬化療法）を行う事を推奨する

推奨の強さ「1」：強く推奨する（一致率 71%）

エビデンスの強さ：C（弱）

解説

1) 胆道閉鎖症術後の胃食道静脈瘤出血に関連した合併症として、門脈圧亢進症の頻度は 24-96%¹⁾⁻³⁾、食道静脈瘤の頻度は 48-64%³⁾⁻⁵⁾、静脈瘤出血(消化管出血)の頻度は 4.5-21.6%^{2)、6)-8)}と報告されていた。対処として予防的内視鏡治療、薬物療法(β ブロッカー)、シャント術(経頸静脈肝内門脈大循環短絡術 Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)、distal splenorenal shunt、脾摘術などの報告があった^{1)、9)-13)}。「近年シャント術の適応は減少していると思われる」との記載¹⁴⁾があり、また、コントロール不良例には肝移植が選択されるとの報告があった¹⁴⁾。止血し得た症例においても将来的な肝移植を考慮する必要がある。

2) 既出ガイドラインの包括的な記述

成人の胃食道静脈瘤急性出血に対する治療は、「門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン（2013 年）15)」に以下のように示されている。

食道静脈瘤に対しては

1. 食道静脈瘤破裂による出血中の症例では、一般的出血ショック対策、バルーンタンポナーデ法などで対症的に管理し、可及的速やかに内視鏡的硬化療法（endoscopic injection sclerotherapy: EIS）、内視鏡的静脈瘤結紮術（endoscopic variceal ligation: EVL）などの内視鏡的治療を行う。上記治療にても止血困難な場合は緊急手術も考慮する。
2. 単独手術療法としては、下部食道を離断し、脾摘術、下部食道・胃上部の血行遮断を加えた「直達手術」、または「選択的シャント手術」を考慮する。内視鏡的治療との併用手術療法としては、「脾摘術および下部食道・胃上部の血行遮断術（Hassab 手術）」を考慮する。

胃静脈瘤に対しては

1. 食道静脈瘤と連続して存在する噴門部の胃静脈瘤に対しては、食道静脈瘤の治療に準じた治療にて対処する。

2. 孤立性胃静脈瘤破裂による出血中の症例では、一般的出血ショック対策、バルーンタンポナーデ法などで対症的に管理し、可及的速やかに内視鏡的治療を行う。上記治療にても止血困難な場合は、バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術 (balloon-occluded retrograde transvenous obliteration : B-RT0) などの血管内治療や緊急手術も考慮する。

3. 手術方法としては、脾摘術および胃上部の血行遮断術 (Hassab 手術) を考慮する。

小児では RTC やメタアナリシスに基づくガイドラインは存在せず、小児の胃食道静脈瘤出血に対する処置についてはエビデンスが限定的ではあるが、エキスパートオピニオンとしてのガイドライン¹⁶⁾ から抜粋した。

食道静脈瘤破裂による出血に対して

1. 一般的出血ショック対策を行う。
2. 循環動態安定後、24 時間以内に可及的速やかに上部内視鏡検査を行う。
3. 血管作動薬は、上部内視鏡検査前に可及的速やかに開始し、5 日間継続する。
4. 内視鏡治療では EVL が推奨される。新生児や結紮困難な小児では EIS が推奨される。
5. バルーンタンポナーデ法は、大量出血時に次の治療までの一時的な治療としてのみ適応になる。
6. 最初の 5 日以内の再出血では、内視鏡治療を考慮する。血管作動薬と内視鏡治療でも出血が続く場合は、PTFE-covered stent による TIPS が推奨される。新生児や体格の小さな小児では、サイズの的に uncovered stents の方が選択されるだろう。
7. TIPS が無効の場合は、緊急で門脈体循環シャント術を考慮する。

胃静脈瘤破裂による出血に対して

1. 組織接着剤による内視鏡治療を考慮する。
2. 噴門部の静脈瘤には B-RT0 が考慮されるが、小児での有効性・安全性に関するエビデンスはない。
3. TIPS/門脈体循環シャント術は、代替的な治療と考えられる。

【文献検索結果】

胃食道静脈瘤出血に対する治療に関して、急性期を中心としたアウトカムである総生存率、合併症および中・長期的なアウトカムである自己肝生存率について、胆道閉鎖症術後に限定した文献と、背景疾患を限定しない文献とを別々に検索した。胆道閉鎖症術後に限定した文献検索では 213 編が抽出され、スクリーニングの結果、最終的に 7 編の文献が抽出され¹⁷⁾⁻²³⁾、全て観察研究 (症例報告) であった。一方、背景疾患を限定しない文献検索では 274 編が抽出され、スクリーニングの結果、最終的に 8 編が抽出された^{15)16) 24)-29)}。そのうち 2 編¹⁵⁾¹⁶⁾ は前述のガイドラインであった。

【益の評価】

胆道閉鎖症術後に限定した文献検索によって抽出された7編の論文で19症例あり、そのうち17例がEndoscopic Injection Sclerotherapy; EIS（うち1例は部分脾動脈塞栓症を追加、1例はEVLを追加）と大半を占めた。EVL単独は2例のみであった¹⁸⁾²¹⁾。16例で止血成功、2例は出血を繰り返し（1例はHassab手術施行し自己肝生存、1例は死亡）¹⁹⁾²⁰⁾、1例は出血死しており²³⁾、大半は止血に成功していた。

背景疾患を限定しない文献検索でのRCT1編²⁷⁾、case-control study1編²⁶⁾はいずれもEISと内視鏡的バンド結紮術（endoscopic band ligation; EBL法）の比較であり、止血効果については2編とも有意差を認めなかった。

【害の評価】

報告された内視鏡治療の合併症は、大半が重篤な合併症を認めなかったが¹⁷⁾²¹⁾²³⁾、潰瘍形成が2例（EIS1例、EVL1例）あった¹⁸⁾²²⁾。

内視鏡治療の合併症については、総説²⁵⁾では、小児は成人と比較してEndoscopic Variceal Ligation; EVL時に注意が必要で、食道径が小さいために1回の操作で2-4回のバンド結紮が許容され、結紮による隆起で一時的な食道閉塞が危惧されると記述されていた。RCT1編²⁷⁾、症例対照研究1編²⁶⁾では合併症も検討されたが、RCT²⁷⁾ではEISの方がEVLよりも有意に合併症が多かったが（25% vs 4%; $P=0.049$ ）、症例対照研究²⁶⁾では有意差を認めなかった（18.9% vs 10.3%）。数値を比較すると、EISの方が合併症が多い可能性がある。食道静脈瘤のcase series²⁸⁾では合併症の具体的な症例数は示されていないが、腹水、小腸閉塞、肝腎症候群が報告されていた。もう1つの症例集積研究²⁹⁾は108例のEISを行った検討で、合併症は食道潰瘍29%、食道狭窄16%であった。症例集積研究についてはいずれも小規模な研究で、治療方法や静脈瘤の位置が異なることから、まとめて論じることができないと判断された。

【推奨文の作成】

胃食道静脈瘤出血が致命的な有害事象であり、救命効果を最重要視した。検索結果から、成人領域などのエビデンスの強さの高い関連ガイドラインや文献を勘案・採用するとともに、小児または胆道閉鎖症術後の報告に関しては、エビデンスの強さの低いものも勘案した。現状で小児に行われる頻度の低い治療は推奨文に含めなかった。

【文献】

- 1) 仁尾 正記, 佐々木 英之, 田中 拓, 他. 2013. 小児から成人に至る外科
こどもからおとなへ 胆道閉鎖症術後の成人期の問題. 日本外科学会雑誌
114, 201-205
- 2) Bijl EJ, Bharwani KD, Houwen RH, et al. 2013. The long-term outcome
of the Kasai operation in patients with biliary atresia: a
systematic review. *Neth J Med.* 71: 170-3
- 3) Kumagi T, Drenth JP, Guttman O, et al. 2012. Biliary atresia and
survival into adulthood without transplantation: a collaborative
multicentre clinic review. *Liver Int.* 32:510-8
- 4) Duche M, Ducot B, Ackermann O, et al. 2015. Progression to high-risk
gastroesophageal varices in children with biliary atresia with
low-risk signs at first endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*
60:664-8
- 5) Lampela H, Kosola S, Koivusalo A, et al. 2012. Endoscopic surveillance
and primary prophylaxis sclerotherapy of esophageal varices in biliary
atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 55:574-9
- 6) Wanty C, Helleputte T, Smets F, et al. 2013. Assessment of risk of
bleeding from esophageal varices during management of biliary atresia
in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 56:537-43
- 7) Shinkai M, Ohhama Y, Take H, et al. 2009. Long-term outcome of children
with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai
operation: >20-year experience at a children's hospital. *J Pediatr
Gastroenterol Nutr.* 48:443-50
- 8) Chiba T, Ohi R, Nio M, et al. 1992. Late complications in long-term
survivors of biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg.* 2:22-5
- 9) 佐々木 英之, 田中 拓, 仁尾 正記. 2014. 【肝胆膵・術後病態を学ぶ】 膵
胆管合流異常・先天性胆道閉鎖症術後 胆汁性肝硬変・肝不全に至る場合
は(どのような疾患に移植が必要となるか、その頻度・術後経過時間も含め
て). 肝・胆・膵. 69:29-35
- 10) 西 明, 山本 英輝, 土岐 文彰, 他. 2012. 【小児消化管内視鏡:診断と治
療の最前線】 胆道閉鎖症術後食道静脈瘤に対する内視鏡治療. 小児外科.

- 44:254-258.
- 11) Erlichman J, Hohlweg K. 2009. Biliary atresia: how medical complications and therapies impact outcome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 3:425-34
 - 12) Huppert PE, Goffette P, Astfalk W, et al. 2002. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in children with biliary atresia. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 25:484-93.
 - 13) Hasegawa T, Tamada H, Fukui Y, et al. 1999. Distal splenorenal shunt with splenopancreatic disconnection for portal hypertension in biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 15:92-6.
 - 14) 仁尾 正記, 和田 基, 佐々木 英之, 他. 2009. 【小児外科疾患術後患者の長期予後 成人期における諸問題】 胆道閉鎖症. *日本外科学会雑誌.* 110:195-198.
 - 15) 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班. “門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン (2013 年). http://www.nanbyou.or.jp/pdf2/082_1.pdf
 - 16) Shneider BL, Bosch J, de Franchis R, et al. 2012. Portal hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Pediatr transplant.* 16: 426-437. 15)
 - 17) 奥本和夫, 水野 恵, 勝見 智大, 他. 2014. 脾摘 6 ヶ月後に食道静脈瘤出血を来した胆道閉鎖症術後の 1 小児例. *日本門脈圧亢進症学会雑誌.* 20:142-146.
 - 18) 武居友子, 大森 泰, 中村 理恵子, 他. 2014. 内視鏡治療を施行した乳児食道静脈瘤の 2 例. *Progress of Digestive Endoscopy.* 84:84-85.
 - 19) 林田良啓, 高松 英夫, 田原 博幸, 他. 2005. 小児の食道静脈瘤に対する内視鏡治療. *日本腹部救急医学会雑誌.* 25:41-44.
 - 20) Shimizu Y, Hashimoto T, Otobe Y, et al. 1997. Long-term survivors in biliary atresia—findings for a 20-year survival group. *Tohoku J Exp Med.* 181:225-33.
 - 21) 山田秀一, 宮藤 康則, 笹島 雅彦, 他. 1995. 小児胆道閉鎖症における食道胃静脈瘤出血に食道静脈瘤結紮術が有効であった 1 例. *Progress of Digestive Endoscopy.* 46: 206-207.

- 22) Shibuya S, Takase Y, Sharma N. 1991. 先天性胆道閉鎖症外科手術後の食道静脈瘤の endoscopic sclerotherapy. Digestive Endoscopy. 3:519-525.
- 23) 望月泉, 大井 竜司, 千葉 庸夫, 他. 1987. 先天性胆道閉鎖症と門脈圧亢進症. 胆と膵. 8:17-25
- 24) Oh SH, Kim SJ, Rhee KW, et al. 2015. Endoscopic cyanoacrylate injection for the treatment of gastric varices in children. World J Gastroenterol. 21:2719-2724.
- 25) Giouleme O. 2013. Management of portal hypertension in children with portal vein thrombosis. JPGN. 57: 419-425.
- 26) Kim SJ, Oh SH, Jo JM, et al. 2013. Experiences with endoscopic interventions for variceal bleeding in children with portal hypertension: a single center study. PGHN. 16:248-253.
- 27) Zargar SA, Javid G, Khan BA, et al. 2002. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous pbstruction. Hepatology. 36:666-672.
- 28) Evans S, Stovroff M, Heiss K, et al. 1995. Selective distal splenorenal shunts for intractable variceal bleeding ing pediatric portal hypertension. J Pediatr Surg. 30: 1115-1118
- 29) Howard ER, Stringer MD, Mowat AP. 1988. Assessment of injection sclerotherapy in the management of 152 children with oesophageal varices. Br J Surg. 75:404-8

CQ17: 肝肺症候群を早期に発見するために外来での SpO₂ 測定は有用か？

推奨：胆道閉鎖症術後において、肝肺症候群を早期に発見するために経時的に SpO₂ の測定を行なうことを提案する。

推奨の強さ「2」：弱く推奨する（一致率 87%）

エビデンスの強さ：D（とても弱い）

解説

肝肺症候群は胆道閉鎖症の術後合併症の 1 つで、減黄例や肝予備能が保たれている例にも合併することがあり、小児の胆道閉鎖症術後の 9-20% に合併する¹⁾。その本態は、肺内の拡張血管や新生血管によって生じる右左シャントが原因の低酸素血症であり、酸素投与にて軽減する。しかし、根本的な治療としては肝移植が必要となり、低酸素血症が進行すると肝移植の成績に影響するため、早期の発見が重要である²⁾。低酸素血症の早期発見に簡便な方法として、パルスオキシメーターによる経皮的動脈血酸素飽和濃度（SpO₂）の測定があるので上記 CQ を作成した。

【文献検索結果】

SpO₂ 測定が肝肺症候群の早期発見のために有用か否かについて、アウトカムを偽陽性症例に対する精査に伴う合併症、肝移植成績向上、総生存率向上として文献検索を行なった。その結果、SpO₂ 測定による肝肺症候群の診断に関する論文が 4 件検索された³⁻⁶⁾。しかし、肝肺症候群における SpO₂ 測定とアウトカムとの関係についての文献は検索できなかった。

SpO₂ 測定による肝肺症候群の診断に関する 4 論文³⁻⁶⁾の対象疾患は、胆道閉鎖症のみならず成人も含めた様々な基礎疾患に伴う肝硬変症であり、非直接性、バイアスリスクは中等度と考えられた。これらの報告のデータからメタアナリシスと ROC 分析を行った。その結果、SpO₂ のみで肝肺症候群のスクリーニングを行うことには限界があると考えられた。また、論文間の非一貫性も強く、より適切なデザインによる検証が必要と考えられた。（図 6-1）。SpO₂ 測定により早期に肝肺症候群を診断できたとする論文は見いだせなかった。

【益の評価】

SpO₂ 測定は、信頼度は落ちるが非侵襲で簡便である点で意義があり、経時的な SpO₂ の測定によって低下傾向が認められるものは、肝肺症候群の可能性が高くなることが示されている⁶⁾。一方、SpO₂ が正常例であっても耳介からのキャ

ピラリー採血による血液ガス分析によって肝肺症候群を診断し得るとの報告もある⁵⁾。これらのことより、肝肺症候群の早期発見のための経時的 SpO₂ 測定は、診断の感度、特異度ともに高いとはいえないが、その非侵襲性と簡便性ゆえに測定を行うことを提案する。

【害の評価】

SpO₂ 測定を行うことの害としては、検査コストはわが国の保険制度からは認容できる範囲であり、検査による苦痛もほとんど伴わないと考えられる。偽陽性による精査から派生した有害事象の報告もない。

【推奨文作成の経過】

肝肺症候群の早期発見の有用性は確立されている。患者の身体的・経済的負担と、発見が遅れた場合や偽陽性の際の精査に起因する有害事象を考慮し、患者の効果（益）と不利益（害）とのバランスを重視した。SpO₂ 測定による肝肺症候群の診断の特異性は低く、スクリーニングには限界がある。しかし、肝肺症候群を軽症の間に治療することは、胆道閉鎖症患者のその後の生存率向上に有用であると考えられる。

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Arguedas MR, 2007	16	5	25	81	0.39 [0.24, 0.55]	0.94 [0.87, 0.98]		
Deibert P, 2007	4	13	0	299	1.00 [0.40, 1.00]	0.96 [0.93, 0.98]		
Hoerning A, 2013	0	0	18	27	0.00 [0.00, 0.19]	1.00 [0.87, 1.00]		
Kochar R, 2011	13	7	9	25	0.59 [0.36, 0.79]	0.78 [0.60, 0.91]		

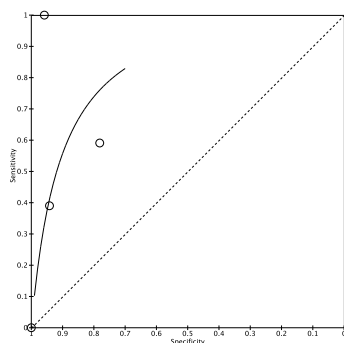


図 6-1

【文献】

- 1) Noli K, Solomon M, Golding F, et al. 2008. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in children. *Pediatrics* 121:e522-527.
- 2) Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. 2005. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation.

Hepatology 41 (5):1122–1129.

- 3) Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, et al. 2007. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 5:749–754.
- 4) Deibert P, Allgaier HP, Loesch S, et al. 2006. Hepatopulmonary syndrome in patients with chronic liver disease: role of pulse oximetry. BMC Gastroenterol 6:15.
- 5) Hoerning A, Raub S, Neudorf U, et al. 2014. Pulse oximetry is insufficient for timely diagnosis of hepatopulmonary syndrome in children with liver cirrhosis. J Pediatr 164:546–552.
- 6) Kochar R, Tanikella R, Fallon MB. 2011. Serial pulse oximetry in hepatopulmonary syndrome. Dig Dis Sci 56:1862–1868.

CQ18:肺高血圧症の早期診断に心臓エコー検査は有用か

推奨： 門脈圧亢進症のある症例に対しては潜在的な肺高血圧症の可能性を考慮して心臓エコー検査を行うことを推奨する

推奨の強さ「1」：強く推奨する(一致率 84%)

エビデンスの強さ：B(中)

解説

胆道閉鎖症の合併症として門脈圧亢進症に伴う肺高血圧症は、移植の適応決定にも関わる重要な合併症であるが、臨床的には明らかな自覚症状がなく潜在的に肺高血圧症が進行する症例もみられる。

肺高血圧は、安静時に右心カテーテル検査を用いて実測した肺動脈平均圧(mean PAP)が25mmHg以上の場合と定義されている¹⁾。心臓エコー検査は、肺高血圧症が疑われる例には必須の検査であり、非観血的に肺動脈圧を推定するのに有用で、肺高血圧のスクリーニング検査として有用である²⁾。

【文献検索結果】

肝硬変患者に合併し得る肺高血圧症を除外するための心臓エコー検査の有用性を検索した。他の診断方法と比較した論文は2編の症例報告^{3,4)}のみで、RCTや症例対照研究はなかった。なお、胆道閉鎖症に肺高血圧を合併した症例についての総説が本邦より報告されている⁵⁻⁷⁾。肺高血圧症の診断における心臓エコー検査の精度について論じた文献は多く、これに加えて既存の『肺高血圧症治療ガイドライン(2012年改訂版)』の記述2)を重視した。

【益の評価】

『肺高血圧症治療ガイドライン(2012年改訂版)』²⁾では、心臓エコー検査は、肺高血圧症が疑われる症例には必須の検査であり、非観血的に肺動脈圧を推定するのに有用であるとされている。肺高血圧では右室流出路血流波形での駆出加速時間の短縮や、右心室・右心房の拡張がみられ、高度肺高血圧に進展すると心室中隔の左室側への偏位や右室壁肥厚が認められる。

心臓エコー検査で systolic right ventricular pressure が50mmHg以上の例では、29/39例で右心カテーテルでの平均肺動脈圧(mPAP)が35mmHg以上であり、

sysolic right ventricular pressure が 50mmHg 以下の例では、mPAP が 35mmHg 以上だったのは 1/35 例のみであり、スクリーニング検査としての有用性が証明されている⁴⁾。

心臓エコー検査による肺動脈圧の推定にはいくつかの方法があるが、連続ドプラ法を用いた三尖弁逆流速度から簡易ベルヌーイ式(推定肺動脈収縮期圧=4×(三尖弁逆流速度)²+推定右房圧))を用いて推定する方法が最も一般的である。推定右房圧は、5mmHg または 10mmHg の固定値が用いられるが、より詳細な右房圧を下大静脈径と呼吸性変動の程度から推定する方法も提唱されている²⁾。

肺高血圧の確定診断には右心カテーテル検査が必須であるとされている^{2,7)}。しかし、経験のある施設では右心カテーテル検査に伴うリスクは高くはないが、1%前後の有害事象が報告され致命的合併症も認められている⁸⁾。また、小児領域でのカテーテル検査のリスクは成人領域よりも高く、肺高血圧症の小児で全身麻酔下に実施された右心カテーテル検査では 6% (4/70) に心マッサージが行われていた⁹⁾。

【害の評価】

心臓エコー検査は肺高血圧の過小評価や過大評価も少なくない¹⁰⁾。しかし、非侵襲的で繰り返し施行できる検査法であり、患者への利益が大きいことを重要視した。

【推奨文の作成】

肺高血圧症の異常所見は、心臓エコー検査と右心カテーテル検査によって全例を捉えることができるとされる³⁾。右心カテーテル検査のリスクを鑑み、肺高血圧症は心臓エコー検査でスクリーニングを行い、右心カテーテル検査で確定診断し、心臓エコー検査によるフォローアップが有用である⁷⁾。以上より、肺高血圧が疑われる症例に対する心臓エコー検査は、患者に対する益と害のバランスを考慮して行うべきであると考えられた。

【文献】

- 1) Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. 2009. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the

Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 30: 2493-2537.

- 2) 中西宣文、安藤太三、植田初江、他. 肺高血圧症治療ガイドライン (2012年改訂版) 肺高血圧ガイドライン. 2012. 7-12.
- 3) Condino AA, Ivy DD, O'Connor JA, N, et al. 2005. Portopulmonary hypertension in pediatric patients. *J Pediatr*. 147:20-26.
- 4) Kim RW, Krowka MJ, Plevak DJ, et al. 2000. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 6: 453-8.
- 5) 木村 拓也, 井原 欣幸, 佐々木 隆士, 他. 2008. 【胆道閉鎖症 診断・治療・研究の最先端】 胆道閉鎖症術後の肺高血圧症. *小児外科*. 40, 72-77.
- 6) 佐々木 英之, 田中 拓, 仁尾 正記. 2014. 【わが国の小児外科五十年のあゆみ】 胆道閉鎖症の手術と遠隔期の問題点. *日本外科学会雑誌*. 115, 317-322.
- 7) 佐々木 英之, 田中 拓, 仁尾 正記. 【ビジュアル小児外科疾患のフォローアップ・プログラム-手術直後から遠隔期の問題点まで】 胆道閉鎖症. *小児外科*. 2014. 46: 1124-1128.
- 8) Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546-2552.
- 9) Taylor CJ, Derrick G, McEwan A, et al. Risk of cardiac catheterization under anesthesia in children with pulmonary hypertension. *Br J Anaesth* 2007; 98: 657-661.
- 10) Farber HW, Foreman AJ, Miller DP, et al. REVEAL Registry: correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail* 2011; 17: 56-64.

第7章 予後

第1節 予後領域総論

第1項

胆道閉鎖症と診断されれば、まず葛西手術を受ける。通常、診断が確定しない状態で開腹され、造影所見や肉眼所見で確定診断が得られた後に葛西手術が引き続いて施行されるが、開腹せずに、あるいは開腹して胆道閉鎖症と確診したのち、葛西手術ではなく一次的な肝移植を選択される例も少数存在する。

胆道閉鎖症の予後は、通常、葛西手術の予後として自己肝での生存が可能であるかどうかという視点で判断されることが多いが、その中で、成長障害の有無や妊娠など、生存に伴う生活の質の問題、さらには、一次的、二次的な肝移植の後の生存の有無を視点とすることも考え得る。

2014年日本胆道閉鎖症研究会集計による3035例の累積10年患者生存率は87.8%、同10年自己肝生存率は53.2%で、その差が肝移植による生存率の下支えということになる。日本肝移植研究会の2014年末までの集計では、全国で1985例に対する肝移植が行われており、移植後累積患者生存率は10年で86.5%であり、概ね胆道閉鎖症全体と異なる数字である。このことは、肝移植後の死亡を除くと、胆道閉鎖症で亡くなる患者は極めて少ないということが推定される。本ガイドラインでは、基本的には自己肝での生存を予後の主たる視点として記載することになるが、肝移植が胆道閉鎖症患者の生存率向上に果たしている意義は上記のごとく大きいことから、他の治療法との優劣を検討する場合には、肝移植を対極において、生活の質への影響も一部含めた生命予後の視点から診療上の指針を検討した部分も含まれる。

胆道閉鎖症で良好な予後を得ること、すなわち、自己肝で合併症無く健全な生活を送ることを最善とした場合、それに至るいくつかのステップがある。一つは、葛西手術の有効性を高めること（これは「治療領域」に記載）、次に、葛西手術の術後合併症を適切に管理して、生命を確保しつつできるだけ通常の生活を維持すること、さらに、適切な時期や状態で肝移植に移行してより良好な生活の質を維持しつつ生命を保つこと、の3点に集約される。

予後領域でのクリニカルクエスションは、上記の後半2点を目標とした場合の診療上のガイドラインを得るために設定された。

1. 胆道閉鎖症に対する一般的な肝移植の適応について

胆道閉鎖症は多くの場合、肝臓の異常のみにとどまる限局的な疾患であり、臓器置換、すなわち肝臓移植は根治的治療として絶対的意義がある。しかし、移植後累積患者生存率は1年でも91.2%と、10人に一人は亡くなる治療であること、移植後免疫抑制剤を原則一生涯継続する必要があること、日本では生体肝移植が依然中心で、ドナーの存非の問題が小さくないことなど、移植をユニバーサルな一義的治療として捉えることは妥当で無く、これは世界的にも認められつつあるコンセンサスである。一方、救命目的であればもちろんであるが、長期間の肝障害を持ちながらの自己肝生存が与える成長期の小児に対する非可逆的なQOL上の悪影響も、心身ともに無視し得ないものがあり、いかに適切なタイミングで移植に舵をきるかという課題は、胆道閉鎖症全体の治療戦略の中で無視できない。

肝移植の絶対的適応は非可逆的肝不全であるが、その症状や所見に幅があるのが現実で、個々の患者での適切な時期の決定に苦慮することが少なくない。最も分かり易いのは、(1)葛西手術をしても黄疸が消失しない場合や(2)いったん消失した黄疸が再出現して治療によっても消えない状態であり、放置すれば胆汁うっ滞から肝硬変化して死亡することになるため、早急に移植へ踏み切ること以外救命手段はない。(2)は成人後でもあり得る状況で、これ以後は安心という年齢がないのが実態である。さらに、(3)黄疸は消失しても、胆管炎を繰り返して入退院を反復し正常な生活ができないとき、(4)門脈圧亢進に伴う食道や胃の静脈瘤、脾腫大、脾機能亢進症、さらには(5)肺血管への影響に伴う二次性肺高血圧症、肝肺症候群の発症、なども適応要因となる

2. 良好な自己肝生存を得るための一般的な検査や管理

1) 理学的所見など

小児では成長発育の評価は重要であり、身長体重の測定は欠かせない。四肢の筋肉の状態、浮腫の有無も評価が必要である。腹水貯留がある例では腹囲測定も行われる。また、肝脾腫の程度や腹壁上の静脈怒張などのチェックも経時的に必要である。

肝肺症候群の認識のため、末梢血酸素分圧も年長児以降でフォローが必要であるが、動脈採血は小児には負担なため、経皮酸素分圧の評価でこれに代える(注1 CQ17と関連)。

2) 血液検査

一般的に「肝機能検査」として行われる採血検査項目として、血清アルブミン、AST, ALT, γ -GTP, 直接間接ビリルビン、総胆汁酸値が、また、血小板、白血球、血色素値などの一般血液検査は脾機能亢進の有無を疑わせる目安となる。さらに、合成能測定の一つとしてプロトロンビン時間が有用で、秒や%の他、最近はINR (International Normalizing Ratio) として標準化されて示される事が多い。この他、肝障害に合併する腎障害の指標もフォロー中には評価が必要で、成人の移植適応やその優先順位を量るときに用いられる MELD スコア (Model for END-stage Liver Disease) 計算には、総ビリルビン値と血清クレアチニン値が必要である。これと同じ目的で、小児 (12歳未満) で用いられる PELD スコアというものがあり、これは 患者の年齢、身長、体重、ビリルビン、PT-INR, アルブミンから計算される (計算式は、<http://tpp.uah.edu/tcalc/peld>)。この他、毎回の外来受診時には不要であろうが、肝線維化の指標として P-III-P コラーゲン値なども測定されることがある。

3) 画像検査

定期的な画像評価の必要性については他の節で記載されているので、一般に行われている検査について記載する。

最も低侵襲で有効なものとしては超音波検査がある。外来受診時に身体所見の把握と同時に施行可能である。肝臓の変形、肝内胆管拡張や嚢胞の有無、腹水の有無、脾腫大の計測、さらにドップラー機能を用いての門脈の内腔、その血流の速さや方向の確認、動脈血流の亢進の有無等も把握できる。最近は Vibration-Controlled Transient Elastography というような検査で、肝臓の固さを計測する機器が開発され、その評価の妥当性について検討されている。

CT を定期的に行う事の妥当性は、被爆との兼ね合いで功罪があるので、その推奨の有無は他の節に譲るが、造影 CT によって定期的に肝臓と腹部臓器全体の臓器の内部や大きさの質的診断、門脈系の血流評価を行う事は有用であり、また、説明材料として患者や他の医療従事者と情報を共有するときには超音波検査に勝る。

3. 内視鏡検査

小児での内視鏡検査は鎮静の問題があり、全身麻酔下で行われ、施設によっては入院も必要であり、その推奨については他の節を参照されたい。しかし、消化管出血の既往がある場合や、静脈瘤の形成が確認されている症例では、上部消化管を主とした定期的な検査が望ましい。その頻度は静脈瘤の程度や治療の要否によって異なる。

4. 胆道閉鎖症における妊娠出産について

妊娠は女性の健常な生活の中で通常出現することであり、その可否は胆道閉鎖症術後患者の生活の質に直結し、また、それが生命に影響することもある。よって、これについても予後の領域で記載する。胆道閉鎖症葛西術後自己肝生存患者の増加とともに、妊娠の問題は大きく認識されるようになり、臨床例も増加している。妊娠出産に関しては、安全に出産が可能かどうかという母親（＝胆道閉鎖症患者）側の視点と、胎児や新生児異常に関連する出生児側の視点が必要である。CQ20の部分で詳細に記載されているが、妊娠を契機に、母体の合併症として肝機能障害や門脈圧亢進症（静脈瘤）の悪化、（上行性）胆管炎に注意すべきであり、これらの合併症が流産や肝不全の原因になることもあると報告されている。以上の事が、胆道閉鎖症患者の妊娠出産に際して慎重な集学的管理の必要な理由である。しかし、妊娠適応外ではないとされ、厳重な管理によって安全に妊娠出産は可能であると報告されているので、慎重に管理しながら安全な出産を目指すことが求められる。

第2節 予後領域 クリニカルクエスションと推奨

CQ 19: 成長発育障害を伴う胆道閉鎖症自己肝症例に対する肝移植は有用か？

推奨文：成長発育障害を伴う胆道閉鎖症自己肝症例に対する肝移植は、特に1歳や5歳などの比較的早期に行われた場合に、成長発育障害の改善に有用である事を提案する。

推奨の強さ「2」：弱く推奨する（一致率74%）

エビデンスの強さ：C（弱）

解説

肝移植が葛西手術無効患者の救命に有用である事は当然であるが、成長障害を是正するかどうか、すなわち小児のQOLの一部である成長発育に関する有用性に関しては議論がある。肝移植一般の不利な点、すなわち、感染や二次がん発生という長期的視点と、思春期にとどまる成長発育への意義を同列に論じていいかという問題はあるが、胆道閉鎖症で肝移植の要否を論ずる機会が概ね思春期以前の小児期に限られる事から、肝障害を持ちつつも自己肝で生存を果たすことと、リスクは受け入れながらもよりよいQOLを得ることのいずれを選択するかの指針を得ることを目的にCQが設定された。

【文献検索結果】

成長発育障害を伴う胆道閉鎖症術後患者に対する生体肝移植の有用性に関して、69編の文献（全般検索64編＋個別検索5編）が1次スクリーニングの対象となった。そのうち21編の文献が2次スクリーニングの対象となり、最終的に5編の文献が基準を満たし、全て観察研究であった。生体肝移植後の長期免疫抑制による感染リスクの増加に関して、38編の文献が2次スクリーニングの対象となり、最終的に1編の文献が基準を満たし、観察研究であった。生体肝移植後の長期免疫抑制による二次発癌リスクの増加に関して、22編の文献が2次スクリーニングの対象となった。

【益の評価：体格のキャッチアップが得られる】

成長発育障害の改善における生体肝移植の有用性に関しては、肝移植後1年で成長障害は身長体重ともに有意に改善されたと報告されている¹⁾。また、1歳未満²⁾や5歳未満³⁾で生体肝移植を施行することが成長発育障害の改善に有効であると報告されている。星野ら⁴⁾は、8歳以前の肝移植症例は移植前の発

育上が不良であるが、移植後のキャッチアップは、8歳以降の移植症例に比して良好であるとしている。一方、移植後のステロイド投与が長期化すれば成長発育障害の危険因子になると報告されている^{3,5)}。また、成人の自己肝生存症例の25%に不安や心配、鬱症状を認める報告もあり、必要であるなら、早期の移植はこの点でも勧められることになる⁶⁾。1990年～1999年に、京都大学で生体肝移植を受け2年以上生存中の胆道閉鎖症患者を、移植時期により1歳未満(95例)、1歳以上6歳未満(95例)、6歳以上(68例)の3群に分けて、移植前後の身長推移を標準値との比較(Zスコア)でみたところ、6才以上の移植例で移植後のキャッチアップが不良であった(図1、未公表)。

【害の評価：長期免疫抑制による感染リスクの増加】

長期免疫抑制、すなわち肝移植の有無による感染リスクの増加に関しては、Fittsら⁷⁾は肝移植後患者と免疫正常の入院症例において、院内発症のロタウイルス感染症の臨床的特徴を検討している。細菌感染に関しては、移植後感染症の中で最も頻度が高いものであり⁸⁾、手術手技や外科的合併症が関与するとされている⁹⁻¹¹⁾。ウイルス感染に関しては、移植後20.8-50.0%に起こるとされ^{8,9,11-13)}、水田ら¹²⁾は、サイトメガロウイルス感染症は術前抗体価陰性がリスクであるが、EBウイルス感染症は術前抗体価に関係なく発症すると報告している。真菌感染に関しては、移植後6.0-40.5%に起こるとされるが^{8,9,14,15)}、真菌感染発症症例の5年生存率は53%（非真菌感染症例90%）と予後不良である¹⁴⁾。以上より、免疫正常患者においては発症頻度の低い感染（日和見感染）が、肝移植後の免疫抑制によって引き起こされる症例や、全身状態や免疫抑制療法の程度によって、より重症化する症例が存在することは明らかである。

【害の評価：長期免疫抑制による二次発癌リスク増加】

小児において腫瘍性疾患はEBウイルス関連のpost-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) がほとんどで、移植後3.1-9.9%に起こるとされ、致死率は0-57.1%と幅がある¹⁶⁻¹⁹⁾。その他、EBウイルス非関連のPTLDやEBウイルス関連のliposarcomaの報告を認めるが^{15,21)}、いずれも生存している。

以上より、免疫正常患者においては発症頻度の低い腫瘍性疾患（PTLD）が、肝移植後の免疫抑制によって引き起こされる症例が存在することは明らかである。

【推奨文の作成】

以上から、成長発育障害を伴う患者と限定すれば、肝移植が特に小児期早期

に実施される方が、益が害を上回るということが論文で報告されている点を重視して推奨を決定した。

【参考文献】

1. Beath S, Pearmain G, Kelly D, et al. Liver transplantation in babies and children with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1993;28(8):1044-7.
2. Alonso G, Duca P, Pasqualini T, et al. Evaluation of catch-up growth after liver transplantation in children with biliary atresia. *Pediatr Transplant.* 2004;8(3):255-9.
3. Orii T, Ohkohchi N, Koyamada N, et al. Growth of pediatric patients with biliary atresia after liver transplantation: influence of age at transplantation and steroid administration. *Transplant Proc.* 2000;32(7):2210-2.
4. 星野 健, 山田 洋平, 大野 道暢, 下島 直樹, 渕本 康史, 森川 康英【胆道閉鎖症 診断・治療・研究の最先端】 成長発育の観点からみた肝移植の時期と効果 小児外科 2008 40(1) 123-127
5. Saito T, Mizuta K, Hishikawa S, et al. Growth curves of pediatric patients with biliary atresia following living donor liver transplantation: factors that influence post-transplantation growth. *Pediatr Transplant.* 2007;11(7):764-70.
6. Lind RC, de Vries W, Keyzer-Dekker CM, et al. Health status and quality of life in adult biliary atresia patients surviving with the native livers. *Eur J Pediatr Surg.* 2015;25(1):60-5.
7. Fitts SW, Green M, Reyes J, et al. Clinical features of nosocomial rotavirus infection in pediatric liver transplant recipients. *Clin Transplant.* 1995;9(3 Pt 1):201-4.
8. Bouchut JC, Stamm D, Boillot O, et al. Postoperative infectious complications in paediatric liver transplantation: a study of 48 transplants. *Paediatr Anaesth.* 2001;11(1):93-8.
9. Uemoto S, Tanaka K, Fujita S, et al. Infectious complications in living related liver transplantation. *J Pediatr Surg.* 1994;29(4):514-7.

10. Saint-Vil D, Luks FI, Lebel P, et al. Infectious complications of pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg.* 1991;26(8):908-13.
11. Ueda M, Uemoto S, Inomata Y, et al. A proposal of FK506 optimal dosing in living related liver transplantations. *Transplantation.* 1995;60(3):258-64.
12. 水田 耕一, 河原崎 秀雄, 伊東 充宏ら. 【胆道閉鎖症肝移植前後の感染症対策】胆道閉鎖症生体部分肝移植術後のウイルス感染症対策. *小児外科.* 1997;29(9):1198-203.
13. 寺田 克, 橋倉 泰彦, 池上 俊彦ら. 【胆道閉鎖症肝移植前後の感染症対策】胆道閉鎖症生体部分肝移植術後のウイルス感染症対策. *小児外科.* 1997;29(9):1193-7.
14. Ohkubo T, Sugawara Y, Takayama T, et al. The risk factors of fungal infection in living-donor liver transplantations. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19(4):382-8.
15. Verma A, Wade JJ, Cheeseman P, et al. Risk factors for fungal infection in paediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2005;9(2):220-5.
16. Narkewicz MR, Green M, Dunn S, et al. Decreasing incidence of symptomatic Epstein-Barr virus disease and posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplant recipients: report of the studies of pediatric liver transplantation experience. *Liver Transpl.* 2013;19(7):730-40.
17. Pinho-Apezatto ML, Tannuri U, Tannuri AC, et al. Multiple clinical presentations of lymphoproliferative disorders in pediatric liver transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2010;42(5):1763-8.
18. Wiederkehr JC, Coelho IM, Avilla SG, et al. Prevalence of posttransplantation lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2010;42(2):521-2.
19. Nakanishi C, Kawagishi N, Sekiguchi S, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorder in living-donor liver transplantation. a single-center experience. *Surg Today.* 2012;42(8):741-51.

20. Williams KM, Higman MA, Chen AR, et al. Successful treatment of a child with late-onset T-cell post-transplant lymphoproliferative disorder/lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(3):667-70.
21. Brichard B, Smets F, Sokal E, et al. Unusual evolution of an Epstein-Barr virus-associated leiomyosarcoma occurring after liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2001;5(5):365-9.

CQ 20: 胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産では、集学的管理は必要か？

推奨文：胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産では、妊娠経過中の全身状態、あるいは肝機能悪化に備え、集学的管理を行う事を推奨する。

推奨の強さ「1」：強く推奨する（一致率 77%）

エビデンスの強さ：C（弱）

解説

胆道閉鎖症長期生存例の増加に伴い、女性患者での妊娠出産例は増加している。思春期以降女性の自己肝生存例に、妊娠出産に関してどのような助言を与えてフォローしていくかは、小児科医、小児外科医、あるいはトランジションをはさんでの内科医、外科医、さらには実例に遭遇する産科医にも大きな命題である。患者の利便性や医療コストを考えれば、一般的な妊娠管理が妥当であるが、その安全性が担保できるかどうかについて文献をレビューし、指針を得るために CQ を設定した。

【文献検索結果】

胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産における集学的管理の必要性に関して、27 編の文献（全般検索 24 編＋個別検索 3 編）が 1 次スクリーニングの対象となった。そのうち 11 編の文献が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に 4 編の文献が基準を満たし^{1)~4)}、全て観察研究であった。

【益の評価：就学的管理を行う事で安全に出産できる】

胆道閉鎖症術後患者の妊娠出産においては、肝機能が安定していても経過中の合併症出現に注意が必要であり、通常より厳重な妊娠管理が必要であるとされている¹⁾。合併症に関しては、肝機能障害や門脈圧亢進症（静脈瘤）の悪化、（上行性）胆管炎に注意すべきであり²⁻⁴⁾、これらの合併症が流産や肝不全の原因になることもあると報告されている²⁻⁴⁾。しかし、妊娠適応外ではないとされ、厳重な管理によって安全に妊娠出産は可能であると報告されている⁵⁻⁹⁾。

【益の評価：集学的管理を行う事が自己肝生存率の向上につながる】

胆道閉鎖症術後患者の妊娠出産における自己肝生存率に関しては、前述の合併症が肝不全の原因になり、肝移植が必要になった症例が報告されている^{3,4,10)}。したがって、妊娠出産は胆道閉鎖症術後患者の自己肝の生存率向上には寄与せず、むしろ、妊娠出産を契機に自己肝機能が悪化するため、経過中の自己肝機

能のフォローが重要であると報告されている^{2,11)}。

【害の評価：患者の検査負担の増加】

妊娠出産における集学的管理の際の BA 術後患者の検査負担の増加に関しては、今回のシステマティックレビューにおいて文献は存在しなかったが、「産婦人科診療ガイドライン-産科編-2014」（日本産科婦人科学会）において妊娠中の放射線被爆の胎児への影響が記載されている¹²⁾。診断目的での放射線被爆線量はしきい線量よりも相当小さいので（例えば腹部 CT 検査の胎児の平均被爆線量は 8.0mGy、最大被爆線量は 49mGy）、妊娠のどの時期であっても被爆による奇形が問題になるケースは少ないと記載されており、ガイドライン上は、50mGy 未満被爆量では奇形発生と被爆量間に関連は認められないと結論づけられている。一方、低線量被爆に伴う発癌および遺伝的な影響に関しては十分に解明されていない。10mGy 程度の放射線被爆は、小児癌の発症頻度をわずかに上昇させるが、個人レベルでの発癌リスクは低いと記載されている。

【推奨文の作成】

管理に伴うコストやリスクは、得られる安全性に比して小さいことが観察研究の論文から比較的明瞭に示され、直接に自己肝生存率の向上に寄与するわけではないが、母子の安全を期する観点から、推奨を作成した。

【参考文献】

1. Shimaoka S, Ohi R, Saeki M, et al. Problems during and after pregnancy of former biliary atresia patients treated successfully by the Kasai procedure. J Pediatr Surg. 2001;36(2):349-51.
2. Kuroda T, Saeki M, Morikawa N, et al. Management of adult biliary atresia patients: should hard work and pregnancy be discouraged? J Pediatr Surg. 2007 Dec;42(12):2106-9
3. Sasaki H, Nio M, Hayashi Y, et al. Problems during and after pregnancy in female patients with biliary atresia. J Pediatr Surg. 2007;42(8):1329-32.
4. 渡辺 紀子, 種元 智洋, 新家 秀ら. 先天性胆道閉鎖症術後妊娠 10 例 13 回の検討. 日産婦関東連会報. 2006;43(4): 353-7.
5. O'Sullivan OE, Crosby D, Byrne B, et al. Pregnancy complicated by portal hypertension secondary to biliary atresia. Case Rep Obstet Gynecol. 2013;2013:421386.

6. McMichens TT, Robichaux AG 3rd, Smith JW. Successful pregnancy outcome in a patient with congenital biliary atresia. *Obstet Gynecol.* 1992;80(3 Pt 2):492-4.
7. 高橋 ゆう子, 兵藤 博信, 入山 高行ら. 妊娠中期に胆汁鬱滞を起こし保存的加療で分娩に至った先天性胆道閉鎖症合併妊娠の一例. *関東産婦誌.* 2014;51(1):99-105.
8. 仁尾 正記, 大井 龍司, 林 富. 【成人期に達した小児外科術後症例の諸問題】 成人期に達した胆道閉鎖症術後症例の問題点と対処について. *小児外科.* 2006;38(10):1201-6.
9. 肥沼 幸, 新井 勝大, 田川 学ら. 【成人期に達した小児外科術後症例の諸問題】 胆道閉鎖症術後の妊娠症例の臨床経過とその検討. *小児外科.* 2006;38(10):1195-200.
10. Kuroda T, Saeki M, Nakano M, et al. Biliary atresia, the next generation: a review of liver function, social activity, and sexual development in the late postoperative period. *J Pediatr Surg.* 2002;37(12):1709-12.
11. Kuroda T, Saeki M, Morikawa N, et al. Biliary atresia and pregnancy: puberty may be an important point for predicting the outcome. *J Pediatr Surg.* 2005;40(12):1852-5.
12. 産婦人科診療ガイドライン-産科編-2014 日本産科婦人科学会.

CQ 21: 定期的な画像検査は有用か？

推奨文：定期的な画像検査は、早期の障害探知のために有用であるので強く推奨する。放射線被曝を伴う場合には、as low as reasonably achievable (ALARA) の原則に則った画像検査とする。

推奨の強さ「1」：強く推奨する（一致率 74%）

エビデンスの強さ：C（弱）

解説

CT など放射線被曝を伴う検査を定期的に行う事による被曝の害は考え得るが、観察研究ながら、胆道閉鎖症の合併症の早期認知による対応を可能にするという報告は多く、検査の適応を厳密に判断しながら検査を実施することを推奨する。

【文献検索結果】

胆道閉鎖症術後患者における定期的な画像検査の有用性に関して、98 編の文献（全般検索 84 編＋個別検索 14 編）が 1 次スクリーニングの対象となった。そのうち 19 編の文献が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に 15 編の文献が基準を満たし、全て観察研究であった。

【益の評価：早期に障害を探知できる】

胆道閉鎖症術後患者において早期に障害を探知するための画像検査として、超音波、CT、MRI などの有用性が報告されている。超音波においては、肝動脈径の拡大が早期肝移植に関係するという報告があり¹⁾、最近では ARFI によって肝線維化の重症度や²⁾、脾硬度測定によって門脈圧亢進症の重症度が評価できるという報告が増えてきている³⁾。また、Fibroscan による肝硬度測定によって食道静脈瘤が評価できるという報告もある^{4,5)}。CT や MRI においては、静脈瘤の検出に優れるという報告や⁶⁻⁹⁾、肝の形態評価に優れるという報告があるが^{10,11)}、10 才以下の小児には有用ではないとの報告もある¹²⁾。また、肝結節性病変の存在診断にも有用とされているが¹³⁻¹⁵⁾、悪性の否定には生検の必要性を記載している報告もある¹⁶⁾。なお、胆道閉鎖症術後 6 カ月時の胆道シンチグラフィは胆汁排泄の動態評価として有効であり、予後予測になると報告されている¹⁷⁾。胆道閉鎖症で、肝障害の持続から門脈圧亢進症を呈する場合、あるいは脾臓や門脈系の先天異常を伴っている場合には、肺の合併症、すなわち、肝肺症候群、

あるいは門脈性肺高血圧症発症の可能性をフォローアップ上懸念する必要がある。低酸素血症や労作時の失神などの有症状時はもちろん、定期的なコントラスト心臓エコー検査や肺血流シンチグラムは診断と評価に有用であり（注1：CQ17.18と関連）、時期を失しない肝移植適応決定に有用である^{18,19)}（図3）。

【益の評価：自己肝生存率の向上】

胆道閉鎖症術後患者における定期的な画像検査によって自己肝の早期障害を把握できることが報告されているため¹⁻¹⁹⁾、定期的な画像検査によって合併症の早期発見治療が可能となれば、自己肝生存率の向上に寄与できると思われる。

【害の評価：放射線障害を来す(CT)】

胆道閉鎖症術後患者における定期的な画像検査（CT）の中で、放射線障害に関しては今回のシステマティックレビューにおいて文献は存在しなかったが、「小児CTガイドライン-被ばく低減のために-2005」(日本医学放射線学会/日本放射線技術学会/日本小児放射線学会)において放射線被爆の小児への影響が記載されている²⁰⁾。小児は放射線に対する感受性が成人の数倍高く、また体格が小さいため臓器あたりの被ばく量は成人の2-5倍になる。したがって、検査の適応を厳密に検討し、小児のための撮影プロトコルを適用した上で、検査の必要性を患者とその家族に十分説明して実施することが重要であると結論づけている。

【害の評価：医療費が高くなる】

胆道閉鎖症術後患者における定期的な画像検査によって発生する医療費に関しては、今回のシステマティックレビューにおいて文献は存在しなかったため評価困難であるが、胆道閉鎖症術後患者の定期検査によって合併症の早期発見治療が可能となれば、医療費削減に貢献できる可能性がある。

【推奨文の作成】

「定期的」と記載する以上、検査の妥当な間隔を記すべきという考えもあるが、適切な間隔を示すエビデンスは無く、患者状態によって変化し得るので記載しないこととした。この推奨にあたり、自己肝生存に直結するエビデンスは得られていないため、推奨に値するかどうかの議論があり、また推奨するとしても、「強く」か「弱く」かのニュアンスの間に意見の相違があり、合意形成までに4回の投票を要した。

【参考論文】

1. Jeon TY, Yoo SY, Kim JH, et al. Serial ultrasound findings associated

with early liver transplantation after Kasai portoenterostomy in biliary atresia. *Clin Radiol*. 2013;68(6):588–94.

2. Shima H, Igarashi G, Wakisaka M, et al. Noninvasive acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for assessing the severity of fibrosis in the post-operative patients with biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 2012;28(9):869–72.

3. Uchida H, Sakamoto S, Kobayashi M, et al. The degree of spleen stiffness measured on acoustic radiation force impulse elastography predicts the severity of portal hypertension in patients with biliary atresia after portoenterostomy. *J Pediatr Surg*. 2015;50(4):559–64.

4. Colecchia A, Di Biase AR, Scaioli E, et al. Non-invasive methods can predict oesophageal varices in patients with biliary atresia after a Kasai procedure. *Dig Liver Dis*. 2011;43(8):659–63.

5. Chang HK, Park YJ, Koh H, et al. Hepatic fibrosis scan for liver stiffness score measurement: a useful preendoscopic screening test for the detection of varices in postoperative patients with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(3):323–8.

6. Mo YH, Chen HL, Hsu WM, et al. Less-invasive MR indices of clinically evident esophageal variceal bleeding in biliary atresia patients. *J Formos Med Assoc*. 2012;111(9):482–8.

7. Saito T, Hishiki T, Terui K, et al. Use of multi-detector row CT for postoperative follow-up of biliary atresia patients with sequelae. *Pediatr Surg Int*. 2011;27(3):309–14.

8. Yang CT, Chen HL, Ho MC, et al. Computed tomography indices and criteria for the prediction of esophageal variceal bleeding in survivors of biliary atresia awaiting liver transplantation. *Asian J Surg*. 2011;34(4):168–74.

9. Kuroiwa M, Suzuki N, Hatakeyama S, et al. Magnetic resonance angiography of portal collateral pathways after hepatic portoenterostomy in biliary atresia: comparisons with endoscopic findings. *J Pediatr Surg*. 2001;36(7):1012–6.

10. Caruso S, Miraglia R, Milazzo M, et al. Multidetector computed tomography hepatic findings in children with end-stage biliary atresia.

Eur Radiol. 2010;20(6):1468-75.

11. Takahashi A, Tsuchida Y, Hatakeyama S, et al. A peculiar form of multiple cystic dilatation of the intrahepatic biliary system found in a patient with biliary atresia. J Pediatr Surg. 1997;32(12):1776-9.

12. Takahashi T, Kobayashi H, Kuwatsuru R, et al. Magnetic resonance angiography versus endoscopy for the assessment of gastroesophageal varices in biliary atresia. Pediatr Surg Int. 2007;23(10):931-4.

13. Liu YW, Concejero AM, Chen CL, et al. Hepatic pseudotumor in long-standing biliary atresia patients undergoing liver transplantation. Liver Transpl. 2007;13(11):1545-51.

14. Miraglia R, Caruso S, Maruzzelli L, et al. MDCT, MR and interventional radiology in biliary atresia candidates for liver transplantation. World J Radiol. 2011;3(9):215-23.

15. Wang ZJ, Coakley FV, Ferrell LD, et al. CT and MRI of hepatic pseudotumor in long-standing biliary atresia. J Comput Assist Tomogr. 2002;26(3):444-7.

16. Liang JL, Cheng YF, Concejero AM, et al. Macro-regenerative nodules in biliary atresia: CT/MRI findings and their pathological relations. World J Gastroenterol. 2008;14(28):4529-34.

17. Castagnetti M, Davenport M, Tizzard S, et al. Hepatobiliary scintigraphy after Kasai procedure for biliary atresia: clinical correlation and prognostic value. J Pediatr Surg. 2007;42(6):1107-13.

18. 仁尾正記、和田基、佐々木英之、他. 小児外科疾患術後患者の長期予後 成人期における諸問題 胆道閉鎖症 日本外科学会雑誌. 2009 ;110(4):195-8.

19. Madan N, Arnon R, Arnon R. Evaluation of cardiac manifestations in pediatric liver transplant candidates. Pediatr Transplant. 2012 Jun;16(4):318-28.

20. 小児 CT ガイドライン-被ばく低減のために. 日本医学放射線学会/日本放射線技術学会/日本小児放射線学会. 2005.

CQ 22: 胃食道静脈瘤に対する予防的静脈瘤治療は有用か？

推奨文: 胃食道静脈瘤に対する予防的静脈瘤治療は、自己肝生存率を向上させ、出血のリスクを軽減するために有用である事を提案する。

推奨の強さ「2」: 弱く推奨する (一致率 74%)

エビデンスの強さ: C (弱)

解説

予防的治療により、処置後 3 年という時間を区切った場合に自己肝生存率が高くなり、消化管出血を有意に減少させるという益の報告がある。一方、処置に伴う重大合併症の発生が少なく、成人で時に問題となる門脈血栓に関しても、小児胆道閉鎖症に限った報告はない。ただし、処置後においても再出血率は低くないために経過観察が必要であり、治療後の一定期間を規定すればその間の自己肝生存率は向上するといえるが、最終的な自己肝生存率を向上するという報告は無い。

【文献検索結果】

胆道閉鎖症術後の患者における胃食道静脈瘤に対する予防的静脈瘤治療の有用性に関して、87 編の文献 (全般検索 75 編 + 個別検索 12 編) が 1 次スクリーニングの対象となった。そのうち 20 編の文献が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に 7 編の文献が基準を満たし、全て観察研究であった。また、参考文献として 10 編を採用し、6 編は観察研究、4 編は症例報告であった。

【益の評価: 自己肝生存率の向上】

予防的静脈瘤治療による自己肝生存率の向上に関しては、予防的治療症例の方が出血時治療症例よりも治療後 3 年の自己肝生存率が高かった (45% vs 30%) という報告がある¹⁾。他の予防的静脈瘤治療の有効性としては、出血のエピソードを減らすことができるという報告や²⁻⁵⁾、良好な状態で肝移植に臨めるといいう bridging therapy としての報告がある^{6,7)}。Duche ら⁶⁾の報告では、予防的静脈瘤治療例の自己肝生存率は 23.1% であり (13 例中 3 例自己肝、2 例死亡、8 例肝移植)、西ら⁷⁾の報告では 29.4% であった (17 例中 5 例自己肝、2 例死亡、10 例肝移植)。

【益の評価: 静脈瘤からの出血エピソードの減少】

予防的静脈瘤治療によって消化管出血のエピソードが減少すると報告されてい

るが²⁻⁵⁾、予防的治療を施行しても再発のリスクがあるため、繰り返し内視鏡検査は必要であると結論づけている¹⁾。

【害の評価：内視鏡治療に伴う合併症】

内視鏡治療に伴う合併症に関しては、重大なものはないという報告が多いが、食道穿孔は最も重篤な合併症である。全体で4例の食道穿孔の報告があり^{2, 7-9)}、1例は縦隔炎を生じて死亡している²⁾。その他の合併症には、胸部不快感、発熱、出血、潰瘍、狭窄、ヘモグロビン尿症などが上げられている。

合併症のリスクに関しては、予防的治療施行例の方が出血時治療施行例よりも頻度が少ないとされ、Duche ら¹⁾は予防的治療施行例36例において、1例に一過性発熱を認めるのみで潰瘍や狭窄はなかったが、出血時治療施行例30例では、1例に呼吸器感染、3例に治療部位潰瘍を認めたと報告している。

合併症の予防に関しては、octreotide が潰瘍や狭窄率低下に有効であるという報告や⁶⁾、cyanoacrylate glue injection が有効であるという報告がある¹⁰⁾。

【害の評価：門脈血栓形成】

胆道閉鎖症術後患者における予防的静脈瘤治療の合併症として、門脈血栓の報告はなかったが、胆道閉鎖症術後患者以外の成人肝硬変患者において、予防的静脈瘤治療後の門脈血栓の報告を8編認めたため¹¹⁾⁻¹⁸⁾、参考文献として採用した。成人肝硬変患者においては予防的静脈瘤治療後に10-16%の頻度で門脈血栓を合併していた^{11)-12), 18)}。

内視鏡的静脈瘤硬化療法後の門脈血栓の発生率に関しては、Politoske ら¹²⁾は成人肝硬変の48例中5例(10%)に認めたが、内視鏡的硬化療法を施行していない成人肝硬変52例においても5例(10%)に認めたため、内視鏡的硬化療法を施行したから門脈血栓の発生率が上昇したわけではないと報告している。その他、成人において5例の内視鏡的静脈瘤硬化療法後の門脈血栓の合併症が報告されている¹³⁻¹⁶⁾。

B-RT0に関しては、Cho ら¹⁸⁾が成人肝硬変の60例中9例(15%)に治療後門脈血栓を認めたと報告している。

【推奨文の作成】

予防的静脈瘤治療は害に比して出血を未然に防ぐことにより、出血に伴う急激な肝機能の低下を防ぐため、結果的に自己肝生存に寄与するという多くの報告をまとめて推奨を決定した。

【参考文献】

1. Duché M, Ducot B, Ackermann O, et al. Experience with endoscopic management of high-risk gastroesophageal varices, with and without bleeding, in children with biliary atresia. *Gastroenterology*. 2013;145(4):801-7.
2. Lampela H, Kosola S, Koivusalo A, et al. Endoscopic surveillance and primary prophylaxis sclerotherapy of esophageal varices in biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(5):574-9.
3. Horigome H, Nomura T, Saso K, et al. Endoscopic injection sclerotherapy for esophagogastric variceal bleeding in children with biliary atresia. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(30):3060-2.
4. Stringer MD, Howard ER, Mowat AP. Endoscopic sclerotherapy in the management of esophageal varices in 61 children with biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 1989;24(5):438-42.
5. Sasaki T, Hasegawa T, Nakajima K, et al. Endoscopic variceal ligation in the management of gastroesophageal varices in postoperative biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 1998;33(11):1628-32.
6. Duche M, Habes D, Roulleau P, et al. Prophylactic endoscopic sclerotherapy of large esophagogastric varices in infants with biliary atresia. *Gastrointest Endosc*. 2008;67(4):732-7.
7. 西 明, 山本 英輝, 土岐 文彰ら. 【小児消化管内視鏡:診断と治療の最前線】 胆道閉鎖症術後食道静脈瘤に対する内視鏡治療. *小児外科*. 2012;44(3): 254-8.
8. Prince MR, Sartorelli KH, Karrer FM, et al. Management of esophageal varices in children by endoscopic variceal ligation. *J Pediatr Surg*. 1996;31(8):1056-9.
9. van Heurn LW, Saing H, Tam PK. Portoenterostomy for biliary atresia: Long-term survival and prognosis after esophageal variceal bleeding. *J Pediatr Surg*. 2004;39(1):6-9.
10. Rivet C, Robles-Medrand C, Dumortier J, et al. Endoscopic treatment of gastroesophageal varices in young infants with cyanoacrylate glue: a pilot study. *Gastrointest Endosc*.

2009;69(6):1034-8.

- 1 1. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, et al. Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: role of genetic thrombophilia. *Endoscopy*. 2002;34(7):535-8.
- 1 2. Politoske D, Ralls P, Korula J. Portal vein thrombosis following endoscopic variceal sclerotherapy. Prospective controlled comparison in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1996;41(1):185-90.
- 1 3. Shim CS, Cho YD, Kim JO, et al. A case of portal and splenic vein thrombosis after Histoacryl injection therapy in gastric varices. *Endoscopy*. 1996;28(5):461.
- 1 4. Qureshi H, Siddiqui K, Ahmad R, et al. Portal vein thrombosis following sclerotherapy. *Hepatogastroenterology*. 1992;39(5):427-8.
- 1 5. Korula J, Yellin A, Kanel GC, et al. Portal vein thrombosis complicating endoscopic variceal sclerotherapy. Convincing further evidence. *Dig Dis Sci*. 1991;36(8):1164-7.
- 1 6. Ashida H, Kotoura Y, Nishioka A, et al. Portal and mesenteric venous thrombosis as a complication of endoscopic sclerotherapy. *Am J Gastroenterol*. 1989;84(3):306-10.
- 1 7. Tachibana I, Yoshikawa I, Sano Y, et al. A case of mesenteric venous thrombosis after endoscopic variceal band ligation. *J Gastroenterol*. 1995;30(2):254-7.
- 1 8. Cho SK, Shin SW, Do YS, et al. Development of thrombus in the major systemic and portal veins after balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for treating gastric variceal bleeding: its frequency and outcome evaluation with CT. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(4):529-38.

CQ23 脾機能亢進症に対する治療は有用か？

推奨文：脾機能亢進症に対する治療を行う事を推奨する。

推奨の強さ「1」：強く推奨する（一致率 76%）

エビデンスの強さ：D（とても弱い）

解説

胆道閉鎖症術後の脾機能亢進症は、門脈圧亢進の一徴候、症状として非常に一般的なものであり、非代償性肝不全に至る前に生じる事が多く、故に直ちに移植を選択するという事は検討されず、部分的脾栓塞術（PSE）や脾摘など、一般小児外科医として実績のある手技での対応が可能であることから、現在でも広く行われている。ただし、その基礎となるような治療手技や処置による危険性と、逆に最終的な自己肝生存率向上に寄与しうるかどうかの明瞭な比較検討を行った報告はなかった。自己肝生存に直接つながる治療とはいえないが、易出血性を改善し、少なくとも肝不全を生じるまでの QOL を維持し、さらに、観察研究における害の評価は、術後の合併症などにとどまる限定的な報告が多かった。実際に肝移植を行う場合には、脾臓周囲の癒着による肝臓摘出を難しくする点や、門脈血栓形成による血行再建の難しさを誘発することなど、不利な点も想定されるが、将来の肝移植に対して手技的に明確に悪影響を及ぼすという報告は意外になく、今後、移植医側からの報告が待たれるが、現時点では広く行われているこの治療を否定する根拠はない。

【文献検索結果】

免疫機能への悪影響、自己肝生存率の向上、易出血性の改善、処置に伴う合併症、の各項目に対する介入研究は検索されず、部分的脾動脈塞栓術（PSE）や脾摘を行わないという対象をおいた観察研究は 1 件のみ¹⁾で、6 例が PSE または脾摘が行われ、2 例のみが経過観察された論文であった。そのため、同論文以外に、介入の異なる症例対照研究、症例蓄積の論文が 9 件であり、アウトカムについてはこの 10 件からのまとめに留める。また、これらの処置が特に肝移植に対して悪い影響を及ぼすか否かについて、胆道閉鎖症術後患者を対象とした肝移植との関連について論じられた論文はなかった。そのため、ハンドサーチで再検索を行い、成人の末期肝不全症例に対するして移植前に脾摘や PSE が行われた文献を 5 編検索し、2 次スクリーニングによって 5 編を参考文献とした。

【益の評価： 自己肝生存率向上】

手術前後でトランスアミナーゼが不変であることや、脾摘によってビリルビンが低下または不変であると報告された²⁻⁵⁾。また、PSE 後長期フォローアップで良好な経過であることの処置の記載はあるが⁶⁾、介入研究がなされていないため、自己肝生存率が向上したかどうかは不明である。

【益の評価： 易出血性の改善】

すべての報告で手術後に血小板が有意に改善した。なお、PT、APTT などの凝固系については手術前後で変化がなかった⁷⁾。PSE 術後の有効な血小板増加効果を得るために、70%以上の脾を塞栓することが報告されている⁸⁾。

【害の評価： 免疫機能に障害を来す危険性がある】

免疫機能の低下症状がなかったこと⁹⁾や術後に重篤な感染症が認められなかったこと¹⁰⁾など臨床的な記載はあるが、定量的な結果はみられなかった。

【害の評価： 介入処置に伴う合併症】

各論文から抽出した形式で以下にまとめる。

- ・全例で腹痛⁵⁾
- ・発熱、CRP 上昇⁸⁾、
- ・全例で腹痛および発熱、腸管麻痺。高アミラーゼ血症（1・全例で腹痛および発熱、腸管麻痺。高アミラーゼ血症（11/22 50%）、胸水貯留（8/22 36%）、消化管出血（5/22 23%）、高アンモニア血（1/22 5%）。脾臓破裂、膿瘍、血栓など重篤な合併症なし¹⁰⁾
- ・全例に発熱、腹痛（7/8 88%）、重篤な合併症なし⁴⁾
- ・全例に発熱（平均 17 日）、脾膿（1/10 10%）⁷⁾
- ・PSE（N=3）によって、全例に腹痛（6-8 日）、腸管麻痺（3-4 日）、発熱（8-21 日）が認められ、1 例に脾膿瘍¹⁾

【害の評価： 肝移植の成績悪化】

胆道閉鎖症術後に脾摘や PSE が行われた例に対し、肝移植の成績との関連について論じられた報告はなかった。そのため、ハンドサーチで再検索を行った。成人の末期肝不全患者で肝移植前に脾摘または PSE を行われた 6 文献を参考文献としてまとめる。

肝移植のレシピエントが、移植前に脾摘または PSE を受けると、施術後 1 週間程度で血小板は増加^{11), 12)}、プレアルブミン、門脈血流、肝動脈血流も改善¹¹⁾した。移植手術中の手術時間、出血量、輸血量は減少した^{11) 13)}。術後、非 proximal

splenic artery embolization (PSAE) 群において、術後の出血や全身状態不良による入院中の死亡率は有意に高かった (non-PSAE vs PSAE, 13.3% vs 3.3%, $p=0.0364$)¹³⁾。脾摘または splenic artery ligation が行われた症例では、移植後 5 年生存率が有意に高かった (100% vs 79.6%)¹⁴⁾。移植前に脾摘が行われた症例では、11 例の検討で、2 例が死亡 (肺炎、脳出血)、その他の 9 例で、6 例が細菌感染症を経験した¹²⁾。また、脾摘が行われた 34 例と行われずに移植が行われた 87 例の比較では、脾摘が行われた例に対する感染症のリスクが高かったと報告されている (21/34 61.7% vs 22/87 25.3%)¹⁵⁾。

【推奨文の作成】

CQ における「有用」の意味の取り方によって推奨文が変わる CQ であり、最終的な自己肝生存向上に至る上で、「有用」か「有用でない」と言う点では根拠が極めて弱い、上記のごとく、胆道閉鎖症自己肝生存患者の QOL 向上につながり、かつ、害が比較的少ないことが明らかとなり、広く実施されている現状も鑑みて推奨文が作成された。

【参考文献】

1. Toyosaka A, Okamoto E, Okasora T, Nose K, Nakai Y, Tomimoto Y, Muraji [Late complications after successful Kasai's operation for biliary atresia]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1989 90(9) 1348-52
2. Ando H, Ito T, Seo T, Ito F, Kaneko Splenectomy in biliary atresia patients with recurrent jaundice following partial splenic embolization. *Tohoku J Exp Med* 1997 181(1) 167-74
3. 真鍋 隆夫, 村田 佳津子, 松尾 良一, 他 先天性胆道閉鎖症術後の脾機能亢進症に対する部分的脾動脈塞栓術の検討 *臨床放射線* 1997 42(2) 223-228
4. Saeki M, Honna T, Nakano M, Kuroda [Portal hypertension after successful hepatic portoenterostomy in biliary atresia]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1996 97(8) 648-52
5. Nio M, Ohi R, Hayashi Y, Endo N, Ibrahim M, Iwami Current status of 21 patients who have survived more than 20 years since undergoing surgery for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1996 31(3) 381-4
6. 林 富, 大井 竜司, 千葉 敏雄, 他 先天性胆道閉鎖症術後脾機能亢進症に対する部分脾動脈塞栓術 (PSE) の効果 *日本小児外科学会雑誌* 1988 24(6)

1259-1267

7. 大塚 恭寛, 岡田 忠雄, 吉田 英生, 松永 正訓, 幸地 克憲, 大沼 直躬 当科における胆道閉鎖症術後の脾機能亢進症に対する部分的脾動脈塞栓術の検討 日本小児外科学会雑誌 2002 38(7) 1057-1063
8. 佐々木 志朗, 矢野 博道, 藤戸 好典 [先天性胆道閉鎖症術後の門脈圧亢進症]先天性胆道閉鎖症術後門脈圧亢進症の治療法 とくに部分的脾動脈塞栓術について 小児外科 1988 20(2) 183-188
9. 檜 顕成, 新開 真人, 大浜 用克, 武 浩志, 福里 吉充, 村上 徹, 西 寿治 胆道閉鎖症術後脾機能亢進症における PSE の効果と長期予後に関する検討 こども医療センター医学誌 2002 31(3) 137-143
10. Ando H, Ito T, Nagaya Partial splenic embolization decreases the serum bilirubin level in patients with hypersplenism following the Kasai procedure for biliary atresia. J Am Coll Surg 1996 182(3) 206-10
11. Li YN, Miao XY, Qi HZ, Hu W, Si ZZ, Li JQ, Li T, He ZJ. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2015 Jun;14(3):263-8. Splenic artery trunk embolization reduces the surgical risk of liver transplantation.
12. Cescon M, Sugawara Y, Takayama T, Seyama Y, Sano K, Imamura H, Makuuchi M. Hepatogastroenterology. 2002 May-Jun;49(45):721-3. Role of splenectomy in living-donor liver transplantation for adults.
13. Umeda Y, Yagi T, Sadamori H, Matsukawa H, Matsuda H, Shinoura S, Iwamoto T, Satoh D, Iwagaki H, Tanaka N. Transpl Int. 2007 Nov;20(11):947-55. Preoperative proximal splenic artery embolization: a safe and efficacious portal decompression technique that improves the outcome of live donor liver transplantation.
14. Shimada M, Ijichi H, Yonemura Y, Harada N, Shiotani S, Ninomiya M, Terashi T, Yoshizumi T, Soejima Y, Suehiro T, Maehara Y. Hepatogastroenterology. 2004 May-Jun;51(57):625-9. The impact of splenectomy or splenic artery ligation on the outcome of a living donor adult liver transplantation using a left lobe graft.
15. Lüsebrink R, Blumhardt G, Lohmann R, Bachmann S, Knoop M, Lemmens HP, Neuhaus P. Transpl Int. 1994;7 Suppl 1:S634-6. Does concomitant splenectomy raise the mortality of liver transplant recipients?

CQ24 葛西術後の肝移植はどの時期に行うことが推奨されるか(早期の移植は推奨されるか)?

推奨文：肝移植に適した年齢を明確に推奨できる根拠はない。

推奨の強さ「2」：弱く推奨する（一致率 71%）

エビデンスの強さ：D（とても弱い）

解説

日本肝移植研究会での集計結果では、乳児期から 10 歳までと、それ以降の年齢で移植後生存率に差があり、早期の移植を推奨する弱い根拠にはなり得る。一方、移植後の免疫抑制に伴う感染リスクや二次発がんの増加傾向は、移植の有益性を損なう結果となり得る。以上を考慮すると、肝移植に適した年齢を明瞭に推奨できる根拠がなく、年齢という点での時期に関する推奨を提示すべきではないと考えられた。肝移植適応は、肝不全による救命の必要性、さらには、重度肝障害に伴う小児の成長障害を伴う QOL の低下によって規定されるものであり、今後、年齢による「早い」「遅い」ではなく、患者の状態による時期の規定で本 CQ が再度検討されるべきと思われる。

【文献検索結果】

介入研究および観察研究は検索されなかった。胆道閉鎖症の肝移植に、患者の年齢がどのように関与し得るかについての症例対照研究¹⁻⁴⁾から、移植時期が、(1)成人例（16 歳以上）と小児例（16 歳未満）、(2)乳児例（2 歳未満）と 2 歳以降の小児について、益の評価 01（生存率）のメタアナリシスを行った。その他のアウトカムについては、メタアナリシスを行うことができなかったため、症例集積を加えてまとめるに留めた。

【益の評価：生存率が向上する】

(1) 成人例（16 歳以上）と小児例（16 歳未満）の比較検討

2 文献^{1,2)}のメタアナリシスからは、成人例と小児例での有意差は認められなかった。しかし、2 文献で異なる結論がなされており、文献数が少なく、エビデンスの推奨度も低いため、有意水準ではない。

(2) 乳児例（2 歳未満）と 2 歳以降の小児の比較検討

2 文献^{3,4)}も同様に、メタアナリシスからは年齢的な差異は認められなかったが、有意水準ではなかった。

【害の評価：移植後成績への悪影響】

移植前の状態から移植後の合併症や成績を評価している論文はなかった。2 文献^{2,3)}では、それぞれ年齢による有意差があると結論づけていた。2 文献^{5,6)}では、早期に移植を行った症例では移植後生存率に差がなく、成長発達が良好であったと記載されており、手術時期が遅れることで成長発達に影響を及ぼす可能性を示唆している。システマティックレビュー実施後の最近の論文⁷⁾では、2 歳前に移植された群 1408 例と、2-18 歳で移植された 410 例の比較がなされ、2 歳後の方が 2 歳前より移植後生存率が有意に高かったとの報告がある。しかし、これは米国移植幹旋機関（UNOS）の患者のデータであり、日本と異なり対象患者の 80%以上が脳死肝移植後であり、死因が再建肝動脈の血栓症や、移植肝が始めから機能しない primary non-function によるもので、これらの原因による移植後死亡が日本の生体肝移植では極めて少数であることから、本ガイドラインには参考にできないデータである。

【害の評価：特殊な移植後、あるいは周術期管理を要する】

直接の管理上の差異を論じた論文はなく、合併症の発症が管理を複雑にするという点を捉えると、Okamoto ら³⁾の論文では、移植年齢による合併症の発生率比較を行った結果、2 歳未満での移植 15 例で移植後合併症が 4 例、2 歳以上での移植 12 例で 7 例に認められたが、合併症発生率に有意差はなかった。

【害の評価：長期免疫抑制による感染リスク増加】

CQ19 に記載の通り

【害の評価：長期免疫抑制による二次発癌リスク増加】

CQ19 に記載の通り

【推奨文の作成】

肝移植適応を年齢で規定することは、現時点の論文検索の結果では困難であるため、高い一致率で推奨文が作成された。

【参考文献】

- 1 Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, Yamashiki N, Matsui Y, Togashi J, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi. Outcome of living donor liver transplantation for post-Kasai biliary atresia in adults. Liver Transpl 2008 14(2) 186-92
- 2 Uchida Y, Kasahara M, Egawa H, Takada Y, Ogawa K, Ogura Y, Uryuhara

- K, Morioka D, Sakamoto S, Inomata Y, Kamiyama Y, Tanaka. Long-term outcome of adult-to-adult living donor liver transplantation for post-Kasai biliary atresia. *Am J Transplant* 2006 6(10) 2443-8
- 3 Okamoto T, Yokoi A, Okamoto S, Takamizawa S, Satoh S, Muraji T, Uemoto S, Nishijima. Pretransplant risk factors and optimal timing for living-related liver transplantation in biliary atresia: experience of one Japanese children's hospital and transplantation center. *J Pediatr Surg* 2008 43(3) 489-94
 - 4 Alonso G, Duca P, Pasqualini T, D'Agostino D. Evaluation of catch-up growth after liver transplantation in children with biliary atresia *Pediatr Transplant* 2004 8(3) 255-9
 - 5 武市 卒之, 猪股 裕紀洋. 【小児外科疾患を有する患児のQOL】 1歳以下で生体肝移植を施行した胆道閉鎖症症例の長期QOLについての検討 *小児外科* 2010 42(4) 435-438
 - 6 星野 健, 山田 洋平, 大野 道暢, 下島 直樹, 渕本 康史, 森川 康英 【胆道閉鎖症 診断・治療・研究の最先端】 成長発育の観点からみた肝移植の時期と効果 *小児外科* 2008 40(1) 123-127
 - 7 Arnon R, Annunziato RA, D'Amelio G, et al. Liver transplantation for biliary atresia: Is there a difference in outcome for infants? *J Ped. Gastroenterol Nutr.* 2015;62:220-225

CQ25 PELD score 10 点以上の胆道閉鎖症患者に対して一次肝移植は有用か？

推奨文：推奨を提示すべきではない。

推奨の強さ「1」：強く推奨する（一致率 90%）

エビデンスの強さ：D（とても弱い）

解説

PELD で胆道閉鎖症の一次肝移植適応を規定した文献はなかった。胆道閉鎖症研究会の集計では、国内での一次肝移植は、試験開腹後葛西手術を行わずに移植になった例を含めても全登録例の 1 %以内と思われ、日本では極めて例外的な治療である。現時点では、日本国内の一次肝移植の優劣を、葛西術後の肝移植と明確に比較して論じた報告はなく、推奨に言及する根拠がない。葛西手術での操作が、後に肝門部付近の炎症につながり門脈の狭小化を助長するのではないかという懸念もあったが、客観的な証拠はない（図 4）。最近の論文検索で得られた比較的多数症例を対象にしたメタアナリシスでは、葛西手術を行っているか否かが移植成績に影響を与えるかについては、影響は認められないという結果が出ている。ただし、一次肝移植の選択例は、診断時期が遅く肝不全がすでに進行していて移植が避け得ない症例が含まれており、CQ を参照にして選択を考える医療者が多い、あるいはその機会が多いとは考えにくいのが現実である。今後、一次肝移植の症例が増加し、その選択を要する機会が増えるのであれば、再度推奨を検討する可能性はある。さらに、診断が遅れた症例は残念ながら今後も出現する可能性があり、PELD を含め、日齢や肝不全の状態をより詳細に規定した CQ の設定での再検討を行う余地はある。

【文献検索結果】

15 編の文献が一次スクリーニングの対象となった。そのうち、スコープで定められた I/C に合致する観察研究は 2 件であった。さらに、最近発表の論文をハンドサーチで追加した。

【益の評価：移植後生存率向上】

観察研究が 2 文献^{1,2)}検索された。症例数が少なく症例対照研究であるためエビデンスの強さとしては弱い。メタアナリシスの結果から一次肝移植と葛西術後肝移植では、1 年後の生存率に有意な差は認められなかった（リスク比 0.99 95%信頼区間 0.74-1.33, p=0.96）。Wang ら¹⁾の報告では、PELD スコアに

有意差は認められなかったが、一次肝移植症例では病態が悪化していると判断されるため、今後十分な背景因子の検討が必要と思われた。また、最近のメタアナリシスでも、移植前の葛西術施行の有無は患者の生存率および移植肝生着率に影響しない、という結果が得られている³⁾。

【害の評価：移植時の合併症】

Wang ら¹⁾の報告では、葛西術後症例で胆管炎が多い傾向にあった。一次移植症例 (N=18) では、移植後の腸管穿孔が 4 例であったが、葛西術後肝移植症例 (N=10) では認められなかった。その他の肝動脈合併症や拒絶反応に有意差は認められなかった。Sandler ら²⁾の報告では、葛西術後症例 (N=49) では、一次肝移植 (N=8) の症例に比べて腸管穿孔 (14.2% vs 0) や出血 (22.4% vs 0) など、癒着剥離に伴うと考えられる合併症が多く認められた。その他、拒絶反応や Bile leak などに有意差は認められなかった。Wang ら³⁾のメタアナリシスでも、肝移植前の葛西術は移植後感染症の頻度を増加させるが、合併症の発症率を増加させている根拠はないとしている。

【推奨文の作成】

現時点では、一次肝移植を検討する機会があまりに少なく、国内での必要性が少なくまた根拠も全くない現状で、一次移植の有用性についての投票を行わないことが妥当かどうかの投票に留め、推奨文を決定した。

【参考文献】

- 1 Wang Q, Yan LN, Zhang MM, et al. The pre-Kasai procedure in living donor liver transplantation for children with biliary atresia. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2013 12(1) 47-53
- 2 Sandler AD, Azarow KS, Superina. The impact of a previous Kasai procedure on liver transplantation for biliary atresia. J Pediatr Surg 1997 32(3) 416-9
- 3 Wang P, Xun P, He K, et al. Comparison of liver transplantation outcomes in biliary atresia patients with and without prior portenterostomy: A meta-analysis. Digestive and Live 6 48:347-352

第8章 システマティックレビューの資料

1. 検索式

① 疫学

● PubMed

(1) 発生率

#1 biliary atresia/epidemiology[majr] Filters: Review; English; Japanese 69

#2 Search (((((incidence) AND ((epidemiology) AND biliary atresia))) NOT transplantation) AND Humans[Mesh]) Filters: Humans, English 183

#3 #1 or #2 215

(2) 地域性

#1 biliary atresia/epidemiology[majr] Filters: Review; English; Japanese 69

#2 (((((region * OR geograph*)) AND Humans[Mesh])) AND biliary atresia) Filters: Humans, English 85

#3 #1 or #2 147

(3) 季節性

#1 biliary atresia/epidemiology[majr] Filters: Review; English; Japanese 69

#2 (season*) AND biliary atresia Filters: Humans, English 19

#3 #1 or #2 77

(4) 人種差

#1 biliary atresia/epidemiology[majr] Filters: Review; English; Japanese 69

#2 (((((biliary atresia) AND (epidemiology AND Humans[Mesh]))) AND (((racial OR race OR ethni*)) AND Humans[Mesh])) NOT liver transplantation Filters: Humans, English 10

#3 #1 or #2 76

(5) 合併奇形

#1 biliary atresia/epidemiology[majr] Filters: Review; English; Japanese 69

#2 (((((((anomaly) OR malformation)) AND biliary atresia)) AND (epidemiology AND

Humans[Mesh])) AND Humans[Mesh])) NOT (liver transplantation AND Humans[Mesh]) Filters: Humans, English 141

#3 #1 or #2 173

(6) 在胎週数

#1 biliary atresia/epidemiology[majr] Filters: Review; English; Japanese 69

#2 (gestational ages) AND biliary atresia Filters: Humans, English 54

#3 #1 or #2 119

(7) 出生体重

#1 biliary atresia/epidemiology[majr] Filters: Review; English; Japanese 69

#2 (birth weight) AND biliary atresia Filters: Humans, English 29

#3 #1 or #2 98

(8) 出生順位

#1 biliary atresia/epidemiology[majr] Filters: Review; English; Japanese 69

#2 (birth order) AND biliary atresia Filters: Humans, English 11

#3 #1 or #2 80

(9) 家族歴

#1 biliary atresia/epidemiology[majr] Filters: Review; English; Japanese 69

#2 (biliary atresia) AND family history Filters: Humans, English 14

#3 #1 or #2 83

(10) 家族性

#1 biliary atresia/epidemiology[majr] Filters: Review; English; Japanese 69

#2 (((biliary atresia) AND family)) NOT (liver transplantation AND Humans[Mesh]) Filters: Humans, English 45

#3 #1 or #2 114

(11) 遺伝性

#1 biliary atresia/epidemiology[majr] Filters: Review; English; Japanese 69

#2 (((((genetic* OR heredit* OR inheritan*)) AND biliary atresia) AND

Humans[Mesh])) AND (epidemiology AND Humans[Mesh]) Filters: Humans, English
31

#3 #1 or #2 98

(12) 双胎

#1 biliary atresia/epidemiology[majr] Filters: Review; English; Japanese 69

#2 ((((((twin) OR multiple birth) OR multiple conception) AND Humans[Mesh])) AND
biliary atresia Filters: Humans, English 39

#3 #1 or #2 108

(13) 染色体異常

#1 biliary atresia/epidemiology[majr] Filters: Review; English; Japanese 69

#2 (chromosomal) AND biliary atresia Filters: Humans, English 32

#3 #1 or #2 101

(14) 性差

#1 biliary atresia/epidemiology[majr] Filters: Review; English; Japanese 69

#2 (((biliary atresia) AND (((gender) OR sex) AND Humans[Mesh])) AND
epidemiology) NOT (liver transplantation AND Humans[Mesh]) 14

#3 #1 or #2 80

● 医学中央雑誌

1 ((胆道閉鎖症/TH)) and (PT=会議録除く and SH=疫学) 5

2 (((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and ((双生児/TH or 双胎/AL))) and (PT=会
議録除く) 5

3 (((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and ((奇形-多発/TH or 合併奇形/AL)))
and (PT=会議録除く)) and (CK=ヒト) 10

4 (((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and ((染色体異常/TH or 染色体異常/AL)))
and (PT=会議録除く) 2

5 (((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and (遺伝性/AL)) and (PT=会議録除く)
6

6 (((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and ((出生体重/TH or 出生体重/AL))) and
(PT=会議録除く) 17

7 (((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and ((発生率/TH or 発生率/AL))) and (PT=会議録除く) 21

② 病態

● PubMed

(1) 症状

"biliary atresia"[ti] AND (national study OR registry OR cohort OR database) Filters: Humans; English; Japanese 127

(2) 病理

"biliary atresia"[ti] AND (pathology OR histology) AND review[pt] Filters: Humans; English; Japanese 57

(3) 病因

#1 biliary atresia/pathology[majr] OR biliary atresia/physiopathology[majr] OR biliary atresia/etiology[majr] Filters: Review; English; Japanese 68

#2 "biliary atresia"[mesh] AND ("ductal plate" OR "bile acids and salts"[mesh] OR "vascular malformations"[mesh] OR (bile ducts/abnormalities AND pancreatic ducts/malformations) OR cytokines[mesh] OR "polymorphism, genetic"[mesh] OR "toll-like receptors"[mesh]) Filters: Humans; English; Japanese 201

#3 "biliary atresia"[mesh] AND (embryon* OR perinatal OR acquired splenic OR chimerism OR microchimerism OR methylation) Filters: English; Japanese 77

#4 #1 or #2 or #3 346

(4) 定義・病型

#1 "biliary atresia"[ti] AND classification Filters: Humans; English; Japanese 41

#2 "biliary atresia"[ti] AND type AND anatomy Filters: Humans; English; Japanese 93

#3 "BA"[ti] AND type AND morphology Filters: Humans; English; Japanese 92

#4 "biliary atresia" AND classification Filters: Humans; English; Japanese 91

#5 "biliary atresia" AND correctable Filters: Humans; English; Japanese 31

#6 "biliary atresia" AND incorrectable Filters: Humans; English; Japanese 1

#7 "biliary atresia" AND uncorrectable Filters: Humans; English; Japanese 21

#8 "biliary atresia" AND cyst* AND differentiation Filters: Humans; English; Japanese 13

#9 "biliary atresia" AND cyst* AND classification Filters: Humans; English; Japanese
14

#10 "biliary atresia" AND "choledochal cyst" AND differentiation Filters: Humans; English;
Japanese 12

#11 "biliary atresia" AND "choledochal cyst" AND classification Filters: Humans; English;
Japanese 12

#12 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 224

● 医学中央雑誌

(((((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL))) and (病型/AL or (分類/TH or 分類/AL)))) and
(PT=会議録除く))) and (PT=症例報告除く) 66

③ 診断

(1) CQ1 胆道閉鎖症のスクリーニングは有用か？

● PubMed

"Biliary Atresia"[Mesh] AND "mass screening"[MeSH Terms] AND (Japanese[lang] OR English[lang]) 32

● 医学中央雑誌

(((((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and (((集団検診/TH or 集団検診/AL)) or ((集団検診/TH or マスクリーニング/AL)))))) and (PT=会議録除く)) or (((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and ((集団検診/TH or 集団検診/AL)) and (PT=会議録除く))
61

(2) CQ2 カラーカード4番の新生児・乳児に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

● PubMed

((("Biliary Atresia"[Mesh]) AND Diagnosis, Differential[MeSH])) AND (((((cholestasis) OR bile stasis) OR (jaundice OR icterus))) AND (((cholestasis) OR bile stasis) OR (jaundice OR icterus))) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Japanese[lang])) OR (biliary atresia[mesh] AND ((feces[mesh] OR stool) AND colour) Filters: Humans; English; Japanese) 128

● 医学中央雑誌

(((((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and ((SH=診断的利用,診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断) or (診断/TI))) and (((黄疸/TH or 黄疸/AL)) or ((胆汁うっ滞/TH or 胆汁うっ滞/AL)) or ((徴候と症状/TH or 徴候と症状/AL)) or (便色/AL)))) and (PT=会議録除く)) OR (((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and (SH=診断)) and ((カラーカード/AL) or (便色/AL)) and (PT=会議録除く)) 162

(3) CQ3 遷延性黄疸と肝腫大のある患者に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

● PubMed

((("Biliary Atresia"[Mesh]) AND Diagnosis, Differential[MeSH])) AND (((((cholestasis) OR bile stasis) OR (jaundice OR icterus))) AND (((cholestasis) OR bile stasis) OR (jaundice OR icterus))) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Japanese[lang])) OR (biliary atresia/diagnosis[mesh] AND ("prolonged jaundice" OR hepatomegaly) Filters:

● 医学中央雑誌

(((((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL))) and ((SH=診断的利用,診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断) or (診断/TI))) and (((黄疸/TH or 黄疸/AL)) or ((胆汁うっ滞/TH or 胆汁うっ滞/AL)) or ((徴候と症状/TH or 徴候と症状/AL)) or (便色/AL)))) and (PT=会議録除く) or ((((((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL))) and (SH=診断)) and ((肝腫大/TH or 肝腫大/AL) or ((黄疸/TH or 黄疸/AL) and 遷延性/AL)))) and (PT=会議録除く)) 160

(4) CQ4 術中胆道造影は胆道閉鎖症の診療に有用か？

● PubMed

#1	Search biliary atresia	4084	
#2	Search cholangiography		26363
#3	#1 AND #2	222	
#4	Search prognosis	1307206	
#5	Search outcome, treatment		895654
#6	#4 AND #5	1462527	
#7	Search (english[Language]) or japanese[Language]		21128311
#8	#3 AND #6 AND #7	44	

● 医学中央雑誌

(((((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL))) and (((予後/TH or 予後/AL)) or ((治療成績/TH or 治療成績/AL))) and (((胆管造影/TH or 胆管造影/AL)) or ((胆管造影/TH or 胆道造影/AL))) or (術中造影/AL)))) and (PT=会議録除く) or ((((((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL))) and ((胆管造影/TH or 胆道造影/AL)) and (術中/AL)) and (PT=会議録除く)) 35

(5) CQ5 胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か？

● PubMed

((Biliary Atresia/pathology OR Biliary Atresia/physiopathology)) AND ((Biliary Atresia AND (liver diseases[mesh] AND biopsy[mesh]))) Filters: Humans; English; Japanese

(針生検 害)

("Biopsy, Needle/adverse effects"[Mesh] AND "infant"[MeSH Terms]) AND
(English[lang] OR Japanese[lang]) 84

● 医学中央雑誌

(((((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and (肝生検/AL) and (((肝臓疾患/TH or 肝臓疾患/AL) or (生検/TH or 生検/AL)))) or (((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL))) and (SH=病理学))) and (PT=会議録除く)) and (CK=ヒト) 77

(針生検 害)

(((((肝臓/TH or 肝臓/AL)) and ((針生検/TH or 針生検/AL) and (((乳児/TH or 乳児/AL) or (幼児/TH or 幼児/AL) or (小児/TH or 小児/AL) or (新生児/TH or 新生児/AL)))))) and (PT=会議録除く)) 19

(6) CQ6 胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か？

● PubMed

((Biliary Atresia/pathology OR Biliary Atresia/physiopathology)) AND ((Biliary Atresia AND (liver diseases[mesh] AND biopsy[mesh]))) Filters: Humans; English; Japanese
30

● 医学中央雑誌

(((((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and (肝生検/AL) and (((肝臓疾患/TH or 肝臓疾患/AL) or (生検/TH or 生検/AL)))) or (((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL))) and (SH=病理学))) and (PT=会議録除く)) and (CK=ヒト) 77

④ 治療

(1) CQ7 術前のビタミン K 投与は有用か？

● PubMed

#1 Search (cholestasis) AND (("Vitamin K/deficiency"[Mesh]) OR vitamin k deficiency)
80

#2 Search ((cholestasis) AND vitamin K) AND "Surgical Procedures, Operative"[Mesh]
21

#3 Search (english[la]) OR japanese[la] 21253564

#4 (#1 OR #2) AND #3 74

● 医学中央雑誌

#1 (胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL) 7027

#2 ("Vitamin K"/TH or "vitamin k"/AL) 4681

#3 ("Vitamin K"/TH or ビタミン k/AL) 5934

#4 #2 OR #3 6183

#5 #1 AND #4 56

#6 (#5) and (PT=会議録除く) 24

#7 (((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and ((Vitamins/TH or Vitamin/AL))) and
(PT=会議録除く) 38

#8 #6 OR #7 50

(2) CQ8 30 日以内の葛西手術は有用か？

● PubMed

#1 Search "Portoenterostomy, Hepatic"[MeSH Terms] 504

#2 Search Kasai*[Title/Abstract] 758

#3 Search "Portoenterostomy, Hepatic"[MeSH Terms] 504

#4 #1 OR #2 OR #3 1045

#5 Search biliary atresia[MeSH Terms] 2267

#6 Search early[Text Word] 1096007

#7 #4 AND #5 AND #5 222

#8 Search treatment outcome[MeSH Terms] 654975

#9 #7 AND #8 61

#10 #9 AND Filters: English; Japanese 58

#11 biliary atresia[mesh] AND (kasai* OR Portoenterostomy, Hepatic) AND time factors[mesh] Filters: Humans; English; Japanese 61

#12 #10 OR #11 112

● 医学中央雑誌

#1 胆道閉鎖症/TH 胆道閉鎖症/TH 5825

#2 (肝腸吻合術/TH or 葛西手術/AL) (肝腸吻合術/TH or 葛西手術/AL)
657

#3 葛西術/AL 葛西術/AL 36

#4 肝腸吻合術/AL 肝腸吻合術/AL 575

#5 #2 or #3 or #4 #2 or #3 or #4 670

#6 #1 and #5 #1 and #5 521

#7 早期/AL 早期/AL 169693

#8 手術時期/AL 手術時期/AL 1921

#9 手術の時期/AL 手術の時期/AL 198

#10 #7 or #8 or #9 #7 or #8 or #9 171471

#11 #6 and #10 #6 and #10 38

#12 (#11) and (PT=会議録除く) (#11) and (PT=会議録除く) 28

#13 (((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and (葛西/AL)) and (30 日/AL or 一か月/AL) (((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and (葛西/AL)) and (30 日/AL or 一か月/AL) 2

#14 #12 OR #13 #12 OR #13 30

(3) CQ9 術後のステロイド投与は有用か？

● PubMed

#1 Biliary Atresia 2277

#2 Steroids 701130

#3 Adrenal Cortex Hormones 238605

#4 #2 OR #3 766281

#5 #1 AND #4 127

#6 #5 AND Filters: English; Japanese 122

#7 biliary atresia AND (steroids OR Adrenal Cortex Hormones) postoperat* Filters: Humans; English; Japanese 50

#8 #6 OR #7 123

● 医学中央雑誌

#1 (胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL) 7027

#2 (Steroids/TH or steroids/AL) 189722

#3 (副腎皮質ホルモン/TH or 副腎皮質ホルモン/AL) 90068

#4 #2 OR #3 201093

#5 #1 AND #4 301

#6 #5 AND (PT=会議録除く) 113

#7 (((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and ((Steroids/TH or Steroids/AL) or (副腎皮質ホルモン/TH or 副腎皮質ホルモン/AL)) and (術後/AL)) and (PT=会議録除く)
45

#8 #6 OR #7 114

(4) CQ10 術後の抗菌剤長期静脈投与は有用か？

● PubMed

#1 Search kasai*[Title/Abstract] 758

#2 Search "Portoenterostomy, Hepatic"[Mesh]506

#3 Search hepatoportoenterostomy 78

#4 #1 OR #2 OR #3 1046

#5 Search "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] 267698

#6 Search cholangitis[MeSH Terms] 8362

#7 #4 AND #5 AND #6 10

#8 biliary atresia[mesh] AND Anti-Bacterial Agents Filters: Humans; English; Japanese
25

#9 #7 AND #8 28

● 医学中央雑誌

#1 (肝腸吻合術/TH or 葛西手術/AL) 657

#2 葛西術/AL 36

#3 (肝腸吻合術/TH or 肝腸吻合術/AL) 575

#4 #1 OR #2 OR #3 670

#5 (抗細菌剤/TH or 抗生物質/AL)135479

#6 #5 AND (SH=治療的利用,薬物療法,外科的療法) 77374
 #7 #4 AND #6 9
 #8 (胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL) 7027
 #9 (#8) and (SH=外科的療法) 2848
 #10 (胆管炎/TH or 胆管炎/AL) 8170
 #11 #9 AND #10 AND #5 13
 #12 #7 OR #11 17
 #13 (((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and ((抗細菌剤/TH or 抗細菌剤/AL) or (抗細菌剤/TH or 抗菌剤/AL))) and (PT=会議録除く) 43
 #14 #12 or #13 50

(5) CQ11 術後の UDCA 投与は有用か？

● PubMed

#1 Kasai 758
 #2 Portoenterostomy, Hepatic 506
 #3 hepatportoenterostomy 78
 #4 #1 OR #2 OR #3 1046
 #5 Cholagogues and Choleretics 2510
 #6 #4 AND #5 7
 #7 Biliary Atresia/surgery 1236
 #8 #5 AND #7 11
 #9 #6 OR #8 12
 #10 #9 AND Filters: English; Japanese 11
 #11 biliary atresia[mesh] AND (Ursodeoxycholic Acid OR UDCA) Filters: Humans; English; Japanese 27
 #12 #10 OR #11 30

● 医学中央雑誌

#1 (肝腸吻合術/TH or 葛西手術/AL) 657
 #2 葛西術/AL 36
 #3 (肝腸吻合術/TH or 肝腸吻合術/AL) 575
 #4 #1 OR #2 OR #3 670
 #5 (胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL) 7027

#6	(#8) and (SH=外科的療法)	2848
#7	#4 OR #6	3025
#8	(利胆剤/TH or 利胆剤/AL)	6114
#9	#7 AND #8	15
#10	((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and (Ursodeoxycholic/AL and (酸/TH or Acid/AL) or ("Ursodeoxycholic Acid"/TH or UDCA/AL)))	16
#11	#9 OR #10	28

(6) CQ12 一旦黄疸消失を得た胆道閉鎖症術後患者に対する再葛西手術は有用か？

● PubMed

#1	Search kasai*[Title/Abstract]	758
#2	Search "Portoenterostomy, Hepatic"[Mesh]	506
#3	Search hepatportoenterostomy	78
#4	#1 OR #2 OR #3	1046
#5	Search "Reoperation"[Mesh]	66119
#6	#4 AND #5	65
#7	Search "Liver Transplantation"[Mesh]	43499
#8	Search jaundice[MeSH Terms]	11872
#9	#7 OR #8	55246
#10	#6 AND #9	42
#11	Search "Biliary Atresia/surgery"[Mesh]	1236
#12	#10 AND #11	36
#13	#10 AND Filters: English; Japanese	34
#14	Search kasai*[Title/Abstract]	758
#15	Search "Portoenterostomy, Hepatic"[Mesh]	506
#16	Search hepatportoenterostomy	78
#17	#1 OR #2 OR #3	1046
#18	Search "Reoperation"[Mesh]	66119
#19	#4 AND #5	65
#20	Search "Biliary Atresia/surgery"[Mesh]	1236
#21	#10 AND #11	48
#22	Search time factors[MeSH Terms]	998274
#23	Search treatment outcome[MeSH Terms]	657032

#24 #9 OR #101578204
 #25 #8 AND #11 24
 #26 #10 AND Filters: English; Japanese 23
 #27 #13 OR #26 38
 #28 biliary atresia[mesh] AND (kasai* OR Portoenterostomy, Hepatic) AND Reoperation
 AND jaundice Filters: Humans; English; Japanese 14
 #29 #27 OR #28 45

● 医学中央雑誌

#1 (肝腸吻合術/TH or 葛西手術/AL) 657
 #2 葛西術/AL 36
 #3 (肝腸吻合術/TH or 肝腸吻合術/AL) 575
 #4 #1 OR #2 OR #3 670
 #5 (再手術/TH or 再手術/AL) 22928
 #6 #4 AND #5 45
 #7 (肝臓移植/TH or 肝移植/AL) 20809
 #8 (黄疸/TH or 減黄/AL) 5841
 #9 #7 OR #8 26534
 #10 #6 AND #9 20
 #11 (#10) and (PT=会議録除く) 14
 #12 (((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and (葛西/AL or (肝腸吻合術/TH or 肝腸吻合術/AL))) and ((再手術/TH or 再手術/AL))) and (PT=会議録除く) 28
 #13 #11 OR #12 28

⑤ 合併症

(1) CQ13 胆管炎に対する抗菌薬の予防投与は有用か？

● PubMed

biliary atresia[majr] AND cholangitis[mesh] AND (Anti-Bacterial Agents[mesh] OR antibiotics) Filters: Humans; English; Japanese 17

● 医学中央雑誌

((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and ((胆管炎/TH or 胆管炎/AL)) and (((抗感染剤/TH or 抗菌剤/AL) or (抗細菌剤/TH or 抗菌剤/AL)))) and (PT=会議録除く) 29

(2) CQ14 胆管炎治療に対する薬物投与は有用か？

● PubMed

biliary atresia[mesh] AND cholangitis/therapy Filters: Humans; English; Japanese 66

● 医学中央雑誌

((胆管炎/TH or 胆管炎/AL)) and (SH=治療的利用,治療,薬物療法,外科的療法,移植,食事療法,精神療法,放射線療法)) and ((経腸栄養/TH or 経腸栄養/AL) or (絶食/TH or 絶食/AL) or 絶飲食/AL or 禁食/AL)) and (PT=会議録除く) 28

(3) CQ15 胆道閉鎖症術後症例における肝内胆管拡張あるいは肝内嚢胞に対して PTBD は有用か？

● PubMed

biliary atresia/surgery[mesh] AND (Bile Ducts, Intrahepatic[mesh] OR "hepatic cyst*") AND (drainage OR PTBD) Filters: Humans; English; Japanese 10

● 医学中央雑誌

((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and (((@病的拡張症/TH and @肝内胆管/TH and @消化器系奇形/TH and @胆管疾患/TH and @胆道拡張症/TH) or 先天性肝内胆管拡張症/AL) or (肝嚢胞/TH or 肝嚢胞/AL))) and (PT=会議録除く) 16

(4) CQ16 胆道閉鎖症術後の胃食道静脈瘤出血に対して有用な治療法はなにか？

● PubMed

biliary atresia[mesh] AND (Esophageal and Gastric Varices/therapy) Filters: Humans; English; Japanese 24

(胆道閉鎖症に限定しない検索)

Esophageal and Gastric Varices/therapy AND bleeding[majr] Filters: Humans; English; Japanese; Child: birth-18 years 300

● 医学中央雑誌

((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and ((食道胃静脈瘤/TH or 食道胃静脈瘤/AL)) and (PT=会議録除く) 35

(胆道閉鎖症に限定しない検索)

(((((食道胃静脈瘤/TH or 食道胃静脈瘤/AL)) and (PT=会議録除く and SH=治療)) and ((出血/TH or 出血/AL) or (破裂/TH or 破裂/AL)))) and (CK=新生児,乳児(1~23 ヶ月), 幼児(2~5)) 10

(5) CQ17 肝肺症候群を早期に発見するために、外来での SpO2 測定は有用か？

● PubMed

biliary atresia[mesh] AND Hepatopulmonary Syndrome/diagnosis AND oxygen Filters: Humans; English; Japanese2

(胆道閉鎖症に限定しない検索)

Hepatopulmonary Syndrome/diagnosis AND (oxygen/blood OR oxymetry OR SPO2) Filters: Humans; English; Japanese; Child: birth-18 years 9

● 医学中央雑誌

((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and ((肝肺症候群/TH or 肝肺症候群/AL)) and ((酸素/TH or 酸素/AL)) and (PT=会議録除く) 6

(胆道閉鎖症に限定しない検索)

((肝肺症候群/TH or 肝肺症候群/AL)) and ((酸素/TH or 酸素/AL)) and (PT=会議録除

く and CK=新生児,乳児(1～23 ヶ月),幼児(2～5),小児(6～12),青年期(13～18)) 8

(6) CQ18 肺高血圧症の早期診断に定期的な心臓エコーは有用か？

● PubMed

biliary atresia[mesh] AND Hypertension, Pulmonary AND Echocardiography Filters:
Humans; English; Japanese2

(胆道閉鎖症に限定しない検索)

Hypertension, Pulmonary/diagnosis[majr] AND Echocardiography[mesh] Filters: Humans;
English; Japanese; Child: birth-18 years 164

● 医学中央雑誌

((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and ((肺高血圧症/TH or 肺高血圧/AL)) and ((心
エコー図/TH or 心エコー図/AL))) and (PT=会議録除く) 2

(胆道閉鎖症に限定しない検索)

((肺高血圧症/TH or 肺高血圧/AL)) and ((心エコー図/TH or 心エコー図/AL))) and
(PT=会議録除く and CK=新生児,乳児(1～23 ヶ月),幼児(2～5),小児(6～12),青年期(13～
18)) 195

⑥ 予後

(1) CQ19 成長発育障害を伴う胆道閉鎖症自己肝症例に対する肝移植は有用か？

● PubMed

biliary atresia[majr] AND (kasai*[tiab] OR portoenterostomy, hepatic[Mesh] OR hepatportoenterostomy) AND (growth disorders OR developmental disabilities OR child development OR body height OR defect OR disturbance) Filters: English; Japanese

51

(害のアウトカムの検索)

(悪性腫瘍)

#1	biliary atresia[majr]	1846
#2	liver transplantation[mesh]	45335
#3	neoplasm	2714669
#4	"infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR	2938037
#5	English[lang] OR Japanese[lang]	21104209
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	24
#7	#8 OR #15	110

(感染症)

#1	biliary atresia[majr]	1846
#2	liver transplantation[mesh]	45335
#3	infection infection	1325897
#4	"infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]	2714669
#5	English[lang] OR Japanese[lang]	21104209
#6	#10 AND #11 AND #12 AND #13 AND #14	32
#7	#9 OR #15#9 OR #15132	

● 医学中央雑誌

((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and ((発達障害/TH or 発達障害/AL) or (成長障害/TH or 成長障害/AL) or (身長/TH or 身長/AL) or (体重/TH or 体重/AL)) and ((肝腸吻合術/TH or 肝腸吻合術/AL or 葛西手術/AL or 葛西術/AL))) and (PT=会議録除く)

13

(害のアウトカムの検索)

(悪性腫瘍)

#1	(小児/TH or 小児/AL)	807185	807185
#2	(乳児/TH or 乳児/AL)	179072	179072
#3	(幼児/TH or 幼児/AL)	150909	150909
#4	(新生児/TH or 新生児/AL)	159270	159270
#5	#1 or #2 or #3 or #4	925659	925659
#6	(肝臓移植/TH or 肝臓移植/AL)	20363	20363
#7	(肝臓移植/TH or 肝移植/AL)	21806	21806
#8	(胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)	7642	7642
#9	#6 or #7	21930	21930
#10	#5 and #8 and #9	1101	1101
#11	(#10) and (PT=会議録除く)	361	361
#12	(腫瘍/TH or 悪性腫瘍/AL)	1748002	1748002
#13	#11 and #12	48	48

(感染症)

#1	(小児/TH or 小児/AL)	807185	
#2	(乳児/TH or 乳児/AL)	179072	
#3	(幼児/TH or 幼児/AL)	150909	
#4	(新生児/TH or 新生児/AL)	159270	
#5	#1 or #2 or #3 or #4	#1 or #2 or #3 or #4	925659
#6	(肝臓移植/TH or 肝臓移植/AL)		20363
#7	(肝臓移植/TH or 肝移植/AL)	21806	
#8	(胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)		7642
#9	#6 or #7	21930	
#10	#5 and #8 and #9	1101	
#11	(#10) and (PT=会議録除く)	361	
#12	(感染/TH or 感染/AL)	611629	
#13	#11 and #12	60	

(2) CQ20 胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産では、集学的管理は必要か？

● PubMed

biliary atresia[majr] AND (kasai*[tiab] OR portoenterostomy, hepatic[Mesh] OR hepatportoenterostomy) AND (pregnancy OR labour, obstetric) Filters: English; Japanese

15

● 医学中央雑誌

((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and ((発達障害/TH or 発達障害/AL) or (成長障害/TH or 成長障害/AL) or (身長/TH or 身長/AL) or (体重/TH or 体重/AL)) and ((肝腸吻合術/TH or 肝腸吻合術/AL or 葛西手術/AL or 葛西術/AL))) and (PT=会議録除く)

9

(3) CQ21 定期的な画像検査は有用か？

● PubMed

biliary atresia/diagnosis AND (kasai*[tiab] OR portoenterostomy, hepatic[Mesh] OR hepatportoenterostomy) AND (liver transplantation[mesh] OR "native liver") Filters: English; Japanese

67

● 医学中央雑誌

((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and ((肝腸吻合術/TH or 肝腸吻合術/AL or 葛西手術/AL or 葛西術/AL)) and ((画像診断/TH or 画像診断/AL)) and ((肝臓移植/TH or 肝臓移植/AL) or 自己肝/AL)) and (PT=会議録除く)

17

(4) CQ22 胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は有用か？

● PubMed

biliary atresia[mesh] AND (Varices OR endoscop*) AND ("native liver" OR liver transplantation) Filters: English; Japanese

48

● 医学中央雑誌

((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and ((静脈瘤/TH or 静脈瘤/AL) or (内視鏡法/TH or 内視鏡法/AL)) and ((肝臓移植/TH or 肝臓移植/AL) or 自己肝/AL)) and (PT=会議録除く)

27

(5) CQ23 脾機能亢進症に対する治療は有用か？

● PubMed

biliary atresia[mesh] AND ((splenic diseases AND Embolization, Therapeutic) OR Splenectomy OR PSE) Filters: English; Japanese 14

● 医学中央雑誌

((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and ((脾動脈塞栓術/TH or 脾動脈塞栓術/AL) or (脾臓摘出術/TH or 脾臓摘出/AL))) and (PT=会議録除く) 31

(6) CQ24 葛西術後の肝移植はどの時期に行うことが推奨されるか？

● PubMed

biliary atresia[mesh] AND (kasai*[tiab] OR portoenterostomy, hepatic[Mesh] OR hepatportoenterostomy) AND liver transplantation AND (time factors OR young OR adult) Filters: English; Japanese 93

● 医学中央雑誌

((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and ((肝臓移植/TH or 肝臓移植/AL)) and (年齢/AL or 若年/AL)) and (PT=会議録除く) 32

(7) CQ25 PELD score 10 点以上の胆道閉鎖症患者に対して一次肝移植は有用か？

● PubMed

biliary atresia[mesh] AND (kasai*[tiab] OR portoenterostomy, hepatic[Mesh] OR hepatportoenterostomy) AND (liver transplantation AND (primary OR first)) Filters: English; Japanese 94

● 医学中央雑誌

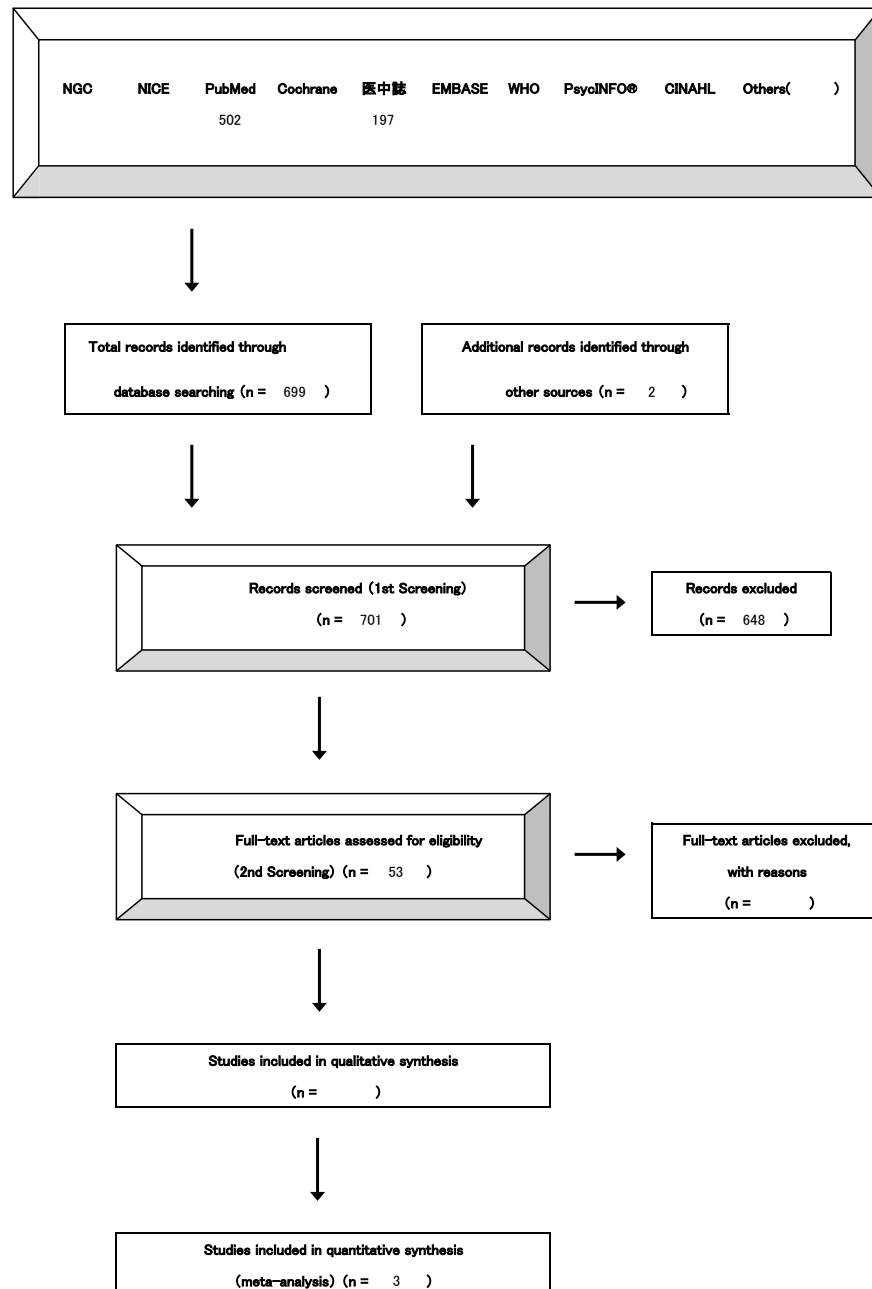
((胆道閉鎖症/TH or 胆道閉鎖症/AL)) and ((肝臓移植/TH or 肝臓移植/AL)) and (肝腸吻合術/TH or 肝腸吻合術/AL or 葛西手術/AL or 葛西術/AL)) and (PT=会議録除く)

71

2. エビデンスの統合に関する資料（メタアナリシスを実施した CQ について）

(1) CQ3 遷延性黄疸と肝腫大のある患者に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA 声明を改変



【4-10 SR レポートのまとめ】

CQ3:遷延性黄疸と肝腫大のある患者に胆道閉鎖症の精査を行うことは有用か

上記 CQ に対して PubMed で 502 件、医中誌で 197 件の文献を抽出した。

この文献をスクリーニングして遷延性黄疸と肝腫大についての記述ある論文 13 件の文献が抽出された。

遷延性黄疸の診療について 2 編のガイドラインが抽出された。

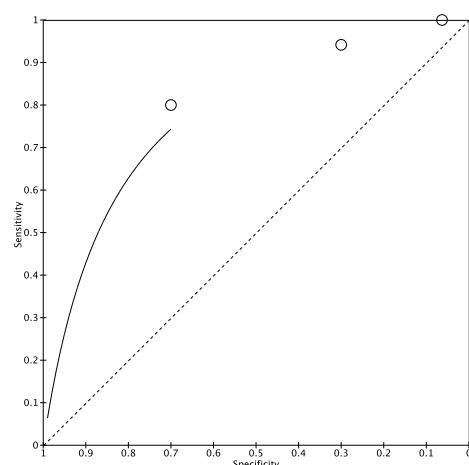
1 編は NICE (National Institute for Health and Care Excellence)からの Neonatal jaundice で、もう 1 編は AAP (American Academy of Pediatrics)からであった。

NICE のガイドラインでは正期産の遷延性黄疸では便色異常、褐色尿をチェックし、直接ビリルビンを含むビリルビン採血を含めた精査を行う事を勧めている。

AAP のガイドラインでは遷延性黄疸患者では胆汁うっ滞の検索のために直接ビリルビンを含めたビリルビンの採血を行う事を益と害とを考慮して行う事を勧めている。そして胆汁うっ滞の徴候がある場合にはさらに精査を行う事を勧めている。

また、3 件が遷延性黄疸で肝腫大の有無と胆道閉鎖症か否かの記述のある論文があった。これらのメタ解析を行った。

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Lee WS, 2010	35	104	0	7	1.00 [0.90, 1.00]	0.06 [0.03, 0.13]		
Robie DK, 2014	8	3	2	7	0.80 [0.44, 0.97]	0.70 [0.35, 0.93]		
Sira MM, 2014	129	7	8	3	0.94 [0.89, 0.97]	0.30 [0.07, 0.65]		



これらの論文は肝腫大の明確な定義はされておらず、来院時の肝腫大の有無のみの記載であるため、バラツキが大きい結果であった。

Lee WS, 2010 の prospective cohort では閉塞性黄疸の患者の 95%が肝腫大を伴っていたと記述しており、Li SX, 2008 や木村貞美, 2007 のケースシリーズでも胆道閉鎖症では全例肝腫大を認めたとされている。エキスパートオピニオン、レビュー論文として McKiernan, 2012、山内 芳忠, 2011、原田 英明, 2001 らが各論文で遷延性黄疸時のフローチャートを掲載し、解説していた。

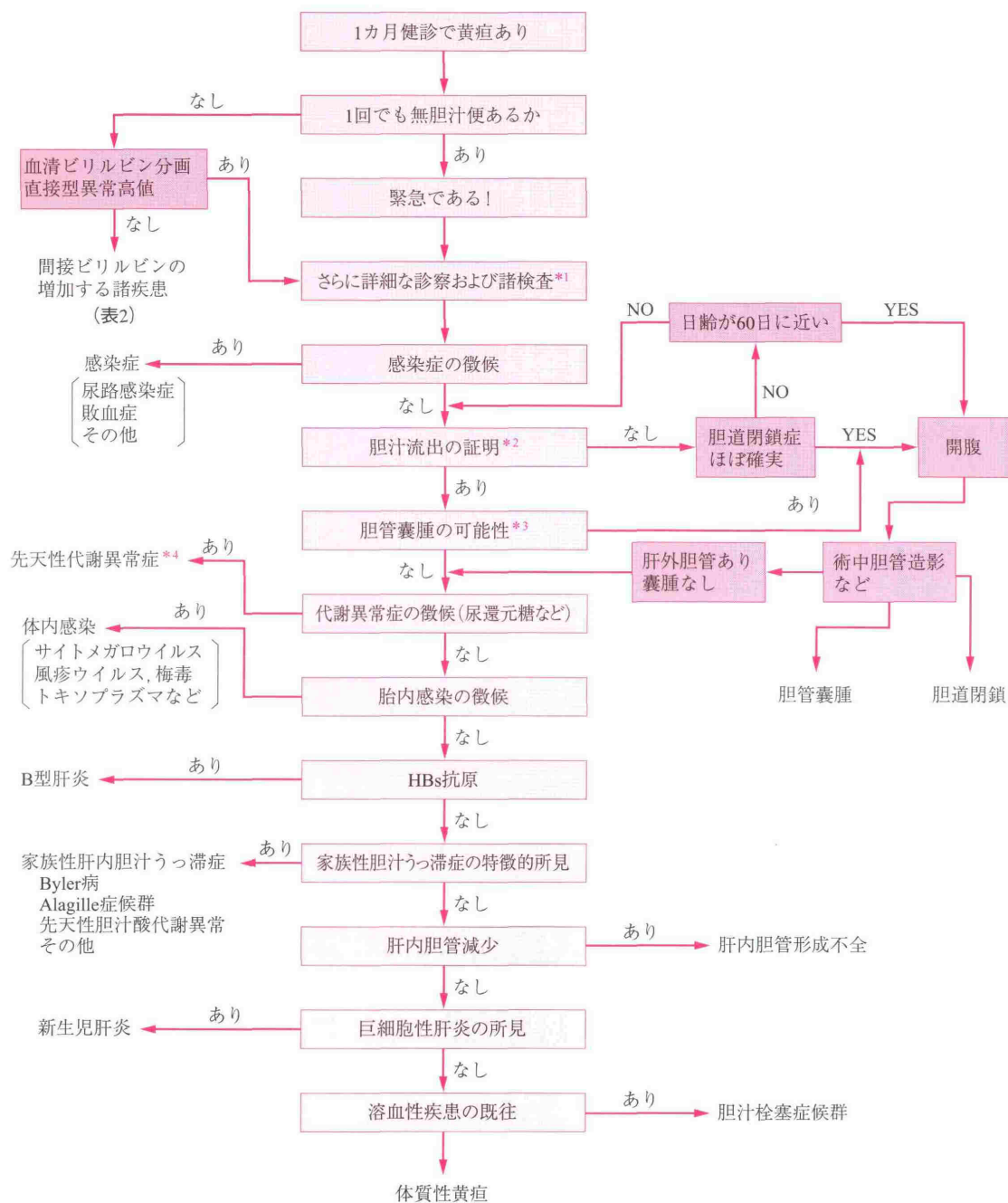


図2 乳児閉塞型黄疸鑑別診断の手順

収束点の疾患名は必ずしも確定診断ではない。原則として生後1カ月前後で気づかれた黄疸を対象とする

*1: 血液生化学、血算、検尿および尿培養、検便および便中ビリルビン反応、胆汁酸、HBs抗原（患児および母親）、血液型、CRP、その他

*2: 十二指腸チューブ、便中ビリルビン反応、放射性同位元素による検査、リボプロテインX、肝生検、計量診断、その他

*3: 十二指腸チューブ走行異常、十二指腸造影、超音波検査、点滴静注胆管造影、CT、触診、その他

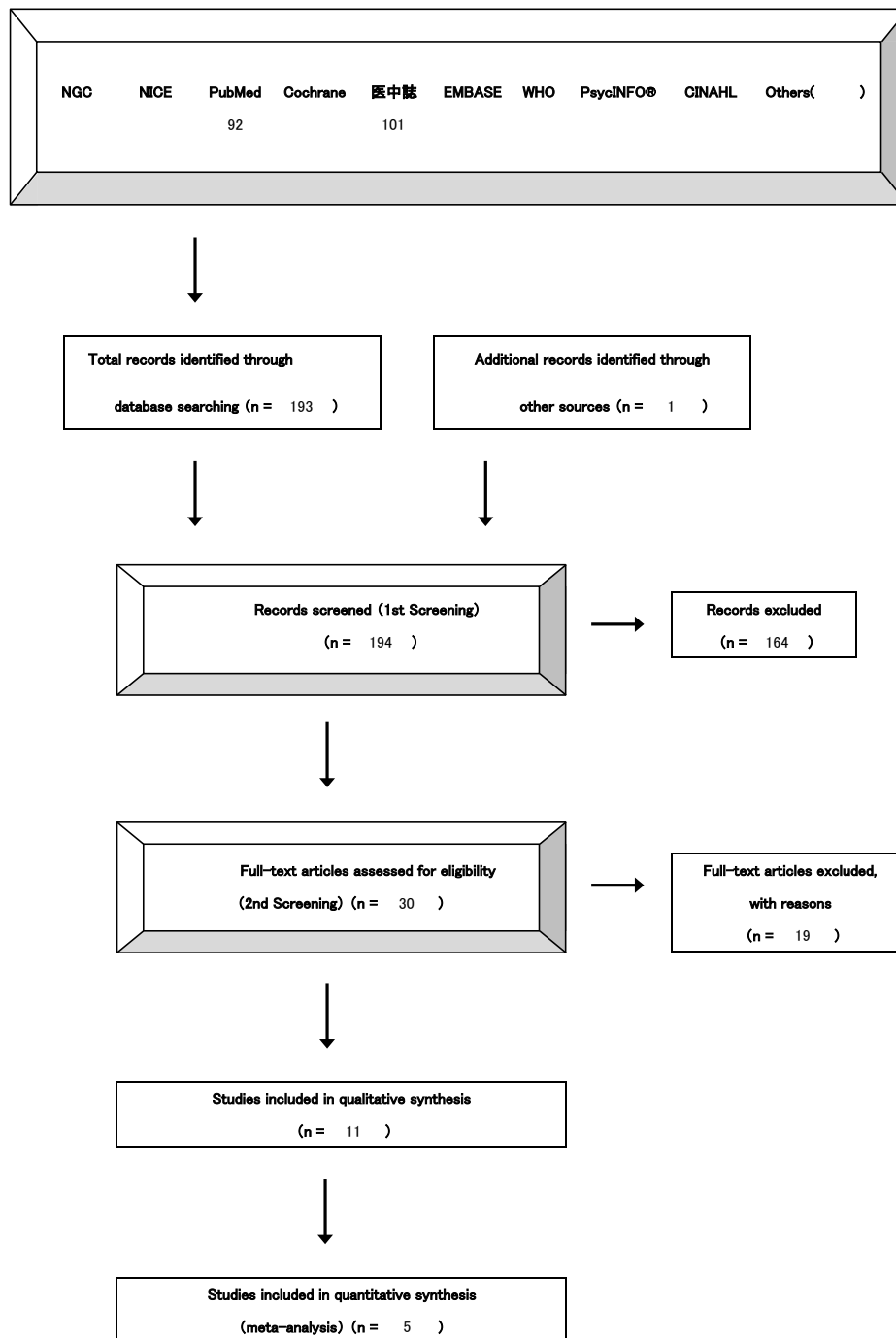
*4: ガラクトース血症、チロシン血症、遺伝性果糖不耐症、 α_1 -アンチトリプシン欠損症、その他

(厚生省・心身障害「乳児閉塞型黄疸の早期診断法の開発と管理基準の設定に関する研究」班案、1983年3月)

また Gotze T, 2015、別所 一彦, 2007、位田 忍, 2004 からも NICE のガイドライン同様に遷延性黄疸患者の診察では便色を医療者が直接チェックすることの重要性を記述している。

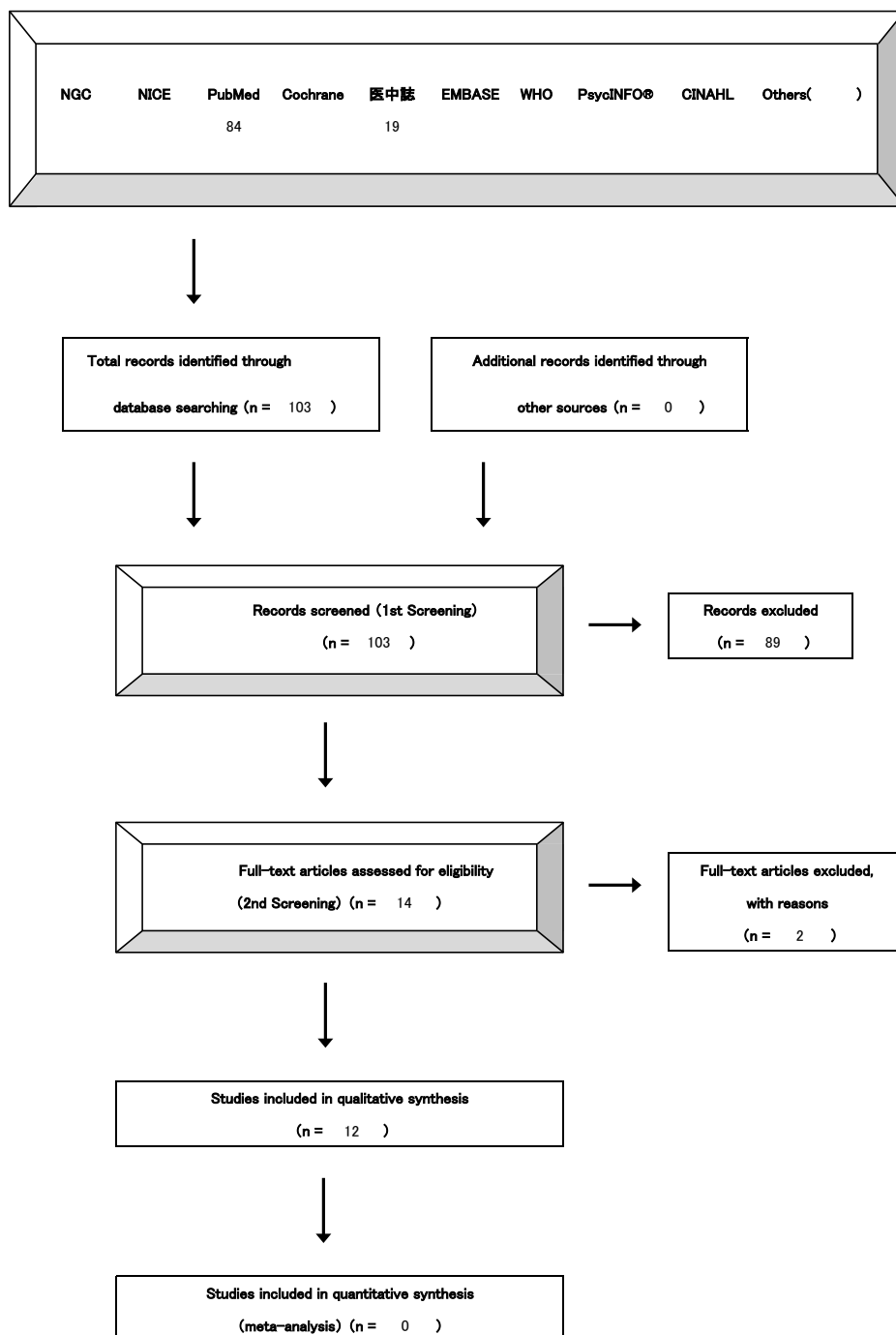
(2) CQ5 胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か？
診断精度

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



針生検の害

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-10 SR レポートのまとめ】

CQ5:胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か

P: 日本国内における胆道閉鎖症疑いの新生児・乳児

I: 術前診断としての(針)生検実施

C: (針)生検実施せず

O1 胆道閉鎖症の術前診断(術前針生検の場合)(益)

O2 他疾患の除外(術前針生検の場合)(益)

O3 生検合併症(害)

O4 自己肝生存率の増加(益)

上記 CQ に対して PubMed で 176 件、医中誌で 120 件の文献を抽出した。

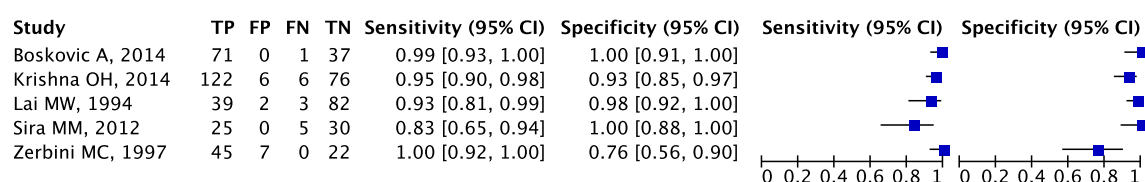
この文献をスクリーニングして胆道閉鎖症の術前診断と肝生検についての記述ある論文 30 件の文献が抽出された。

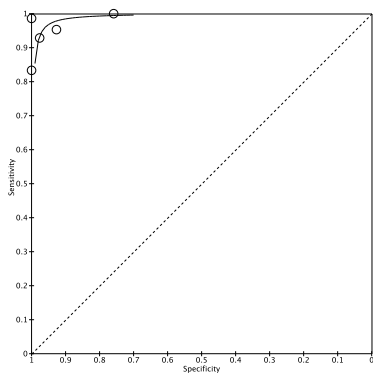
うち 5 編の論文では胆道閉鎖症と他疾患の鑑別について感度や特異度についての記述があった。

以下に結果を示す(Boskovic A, 2014¹⁾, Krishna OH, 2014²⁾, Lai MW, 1994³⁾, Sira MM, 2012⁴⁾, Zerbini MC, 1997⁵⁾)。

	sensitivity (95% CI)	specificity (95% CI)
Boskovic A, 2014	0.99 [0.93, 1.00]	1.00 [0.91, 1.00]
Krishna OH, 2014	0.95 [0.90, 0.98]	0.93 [0.85, 0.97]
Lai MW, 1994	0.93 [0.81, 0.99]	0.98 [0.92, 1.00]
Sira MM, 2012	0.83 [0.65, 0.94]	1.00 [0.88, 1.00]
Zerbini MC, 1997	1.00 [0.92, 1.00]	0.76 [0.56, 0.90]

上記のフォレストプロットならびにサマリーROC カーブを以下に示す¹⁾⁻⁵⁾。





上記とは別に Russo P らは組織判定パネルを作成して、10 人の独立した病理医の判定がどのように行われたかの検討を行った (Russo P, 2011⁶⁾)。その結果として、平均値で陽性的中率 90.7%、陰性的中率が 67.0%と報告した⁶⁾。この論文では病理医による診断のばらつきが認められた⁶⁾。El-Guindi は組織所見を含めたスコアリングシステムを構築し、有用であると報告している。このスコアリングでは胆管増生、胆汁栓、多角巨細胞がスコアリングシステムに採用されていた (El-Guindi, 2014⁷⁾)。

Yeh らは Rastogi A, の論文に対するコメントとして、肝生検は有用なツールではあるが、最終手段ではないというコメントを寄せている (Yeh, 2009⁸⁾, Rastogi A, 2009¹⁰⁾)。

また、術前肝生検が経皮肝生検であることを想定し、経皮肝生検を実施することの害についての検索を併せて実施した。その結果 PubMed で 84 件、医中誌で 19 件の文献を抽出した。経皮肝生検の害について述べられている論文を 12 件抽出した。

肝臓の経皮肝生検については 10 件の論文でのべ 2122 回の肝生検が行われていた^{10)~19)}。うち 3 件 (712 回の肝生検) では小さい合併症の記載がなかった^{13), 16), 19)}。

のこり 7 件の論文では 2.9% から 25% の発生と報告されている。7 件の論文 (1410 回の肝生検) では 166 件の合併症が報告され合併症発生率は 11.8% と計算された。

輸血や手術などが必要となった重篤な合併症は 10 編の論文 0% から 4.9% と報告されていた。10 編の論文で 38 件が報告されて、合併症発生率は 1.8% と計算された^{10), 11), 13), 14), 15), 16), 17), 19)}。

死亡症例は 3 例に報告され、死亡率は 0.1% と計算された^{11), 17), 19)}。

合併症発生と年齢や体格との関連については 4 編の論文で検討されていた。Cohen MB では関係なしと結論づけられていたが、Scheimann AO、Lebensztejn DM、Short SS では若年者や小さい体格ではリスクが高まると結論づけていた (Cohen MB, 1992¹⁸⁾, Scheimann AO, 1997¹⁷⁾),

Lebensztejn DM, 2011¹⁶⁾, Short SS, 2013¹¹⁾。

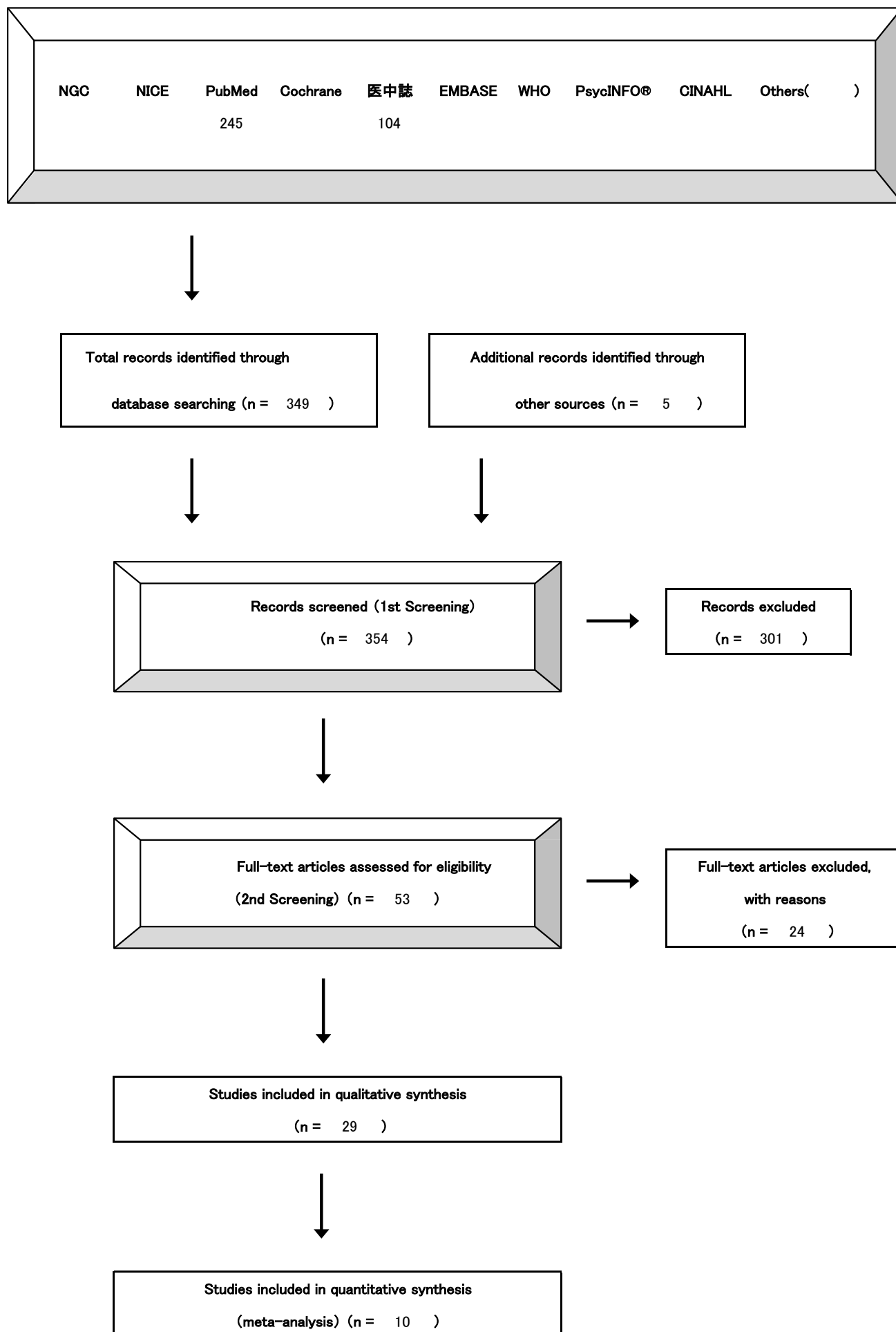
上記 4 件とは別に生後 3 ヶ月以内の症例に限定した検討を行った Azzam RK での報告では年齢別では 1 ヶ月以内 10 例中 4 例、1-2 ヶ月 33 例中 5 例、2-3 ヶ月 23 例中 3 例で、体格では 3kg 未満で 3/10、3kg 以上で 9/56 となっているが、統計学的には有意差はなしとされていた (Azzam RK, 2005¹⁵⁾)。

本邦からの論文 2 編は小児肝生検の経験が豊富な施設からのもので、適応を十分に吟味すれば安全に施行できる、という内容だった^{20), 21)}。

以上をまとめると、肝生検での診断精度はある一定以上であることが期待される。しかし診断する病理医による診断のばらつきがあること、100%の診断をえる事が出来る診断法ではないこと、針生検の合併症の存在も勘案する必要があると考えられる。

(3) CQ6 胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か？

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	胆道閉鎖症診療ガイドライン
対象	胆道閉鎖症手術時肝生検
介入	DPMなし
対照	DPMあり

***バイアスリスク、非直接性**

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

天要昇上**

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

アウトカム	自己肝生存				
	バイアスリスク*				
個別研究	研究デザイン	研究コード	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス
			背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定
			症例バイアス	不全なフォローアップ	不十分な交絡の調整
			その他のバイアス		
Low Y, 2001	症例対照研究		0	0	-2
Roy P, 2010			0	0	0
Ukovic J, 2012	症例対照研究		0	0	-1

[illegible]

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	胆道閉鎖症診療ガイドライン
対象	胆道閉鎖症手術時肝生検
介入	非高度肝線維化
対照	高度肝線維化

***バイアスリスク、非直接性**

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

天要昇上
**

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

また、 0 、 $+1$ 、 $+2$ 、 $+3$ の4段階でエピソード全体に反映させる

アウトカム		自己肝生存								
個別研究	研究コード	研究デザイン	バイアスリスク*					その他	不十分な交絡の調整	その他のバイアス
			選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス				
			背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ				
				0	0	0	0			
				0	-2	-1	0			
				0	0	0	0			
	Mukhopadhyay SG. 2014	症例対照研究	0	0	0	0	0	-1	0	
	Sangha SR, 2009		0	0	-2	-1	0	-1	0	
	Shreyer E, 2006	症例対照研究	0	0	0	0	0	-1	0	
	Sookpotatrom S, 2006	症例対照研究	0	0	0	0	0	-1	0	

[illegible]

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	胆道閉鎖症診療ガイドライン
対象	胆道閉鎖症手術時肝門部組織
介入	肝門部に大きな微小胆管あり
対照	肝門部に大きな微小胆管なし

*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価値は“高(-2)”、“中/弱い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

因要昇上
**

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

アウトカム	自己発生
個別研究	バイアスリスク*
	<div> <div>選択バイアス</div> <div>実行バイアス</div> <div>検出バイアス</div> <div>症例現象バイアス</div> <div>その他</div> </div>
研究コード	研究デザイン
Altman RP, 1997	症例対照研究
Mohanty MK, 2010	症例対照研究
Mukhopadhyay SG, 2014	症例対照研究
Sanghai SR, 2009	症例対照研究
福澤, 2011	症例対照研究

[illegible]

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-8 定性的システマティックレビュー】

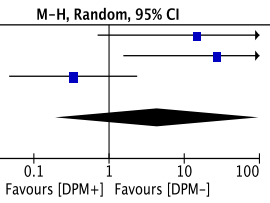
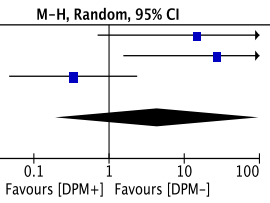
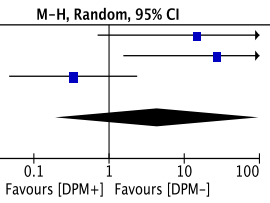
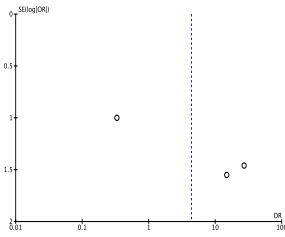
CQ	CQ6	胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か？
P	胆道閉鎖症患者	
I	手術検体の病理学的検査実施	
C	手術検体の病理学的検査実施せず	
臨床的文脈		葛西手術時の病理所見と臨床経過との関連性について

O1	自己肝生存の予測、益
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	論文によりアウトカム設定の違い、アウトカム判定時期の違いやアウトカム検出バイアスの大きいエビデンスなどが見受けられた。また肝線維化、ductal plate malformation、肝門部組織胆管の評価法も一定ではない可能性がある。
非一貫性その他のまとめ	エビデンス間の非一貫性は強いと考えられる。
コメント	

O2	検査コストの増加
非直接性のまとめ	本CQに関する論文は検索しえなかった
バイアスリスクのまとめ	本CQに関する論文は検索しえなかった
非一貫性その他のまとめ	本CQに関する論文は検索しえなかった
コメント	

O3	
----	--

【4-9 メタアナリシス】

CQ		胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か																																																																							
P	胆道閉鎖症手術時肝生検			I	DPMなし																																																																				
C	DPMあり			O	自己肝生存																																																																				
研究デザイン	観察研究 症例対照研究		文献数	3	コード Low Y, 2001 Roy P, 2010 Vukovic J, 2012																																																																				
モデル	ランダム効果		方法	inverse-variance method (RevMan 5.3)																																																																					
効果指標	OR		統合値	0.23 (0.06 – 0.91) P= 0.04																																																																					
Forest plot	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">DPM+</th><th colspan="2">DPM-</th><th rowspan="2">Weight</th><th colspan="2">Odds Ratio</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th><th>M-H, Random, 95% CI</th><th>M-H, Random, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Low Y, 2001</td><td>8</td><td>8</td><td>7</td><td>13</td><td>30.8%</td><td>14.73 [0.71, 307.82]</td><td rowspan="3"></td></tr><tr><td>Roy P, 2010</td><td>12</td><td>12</td><td>34</td><td>71</td><td>31.9%</td><td>27.17 [1.55, 476.53]</td></tr><tr><td>Vukovic J, 2012</td><td>2</td><td>8</td><td>6</td><td>12</td><td>37.3%</td><td>0.33 [0.05, 2.37]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td colspan="2">28</td><td colspan="2">96</td><td>100.0%</td><td>4.36 [0.20, 97.33]</td><td></td></tr><tr><td>Total events</td><td colspan="2">22</td><td colspan="2">47</td><td colspan="3"></td></tr><tr><td colspan="8">Heterogeneity: Tau² = 5.73; Chi² = 8.57, df = 2 (P = 0.01); I² = 77%</td></tr><tr><td colspan="8">Test for overall effect: Z = 0.93 (P = 0.35)</td></tr></tbody></table>					Study or Subgroup	DPM+		DPM-		Weight	Odds Ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	Low Y, 2001	8	8	7	13	30.8%	14.73 [0.71, 307.82]		Roy P, 2010	12	12	34	71	31.9%	27.17 [1.55, 476.53]	Vukovic J, 2012	2	8	6	12	37.3%	0.33 [0.05, 2.37]	Total (95% CI)	28		96		100.0%	4.36 [0.20, 97.33]		Total events	22		47					Heterogeneity: Tau² = 5.73; Chi² = 8.57, df = 2 (P = 0.01); I² = 77%								Test for overall effect: Z = 0.93 (P = 0.35)							
Study or Subgroup	DPM+		DPM-		Weight		Odds Ratio																																																																		
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI																																																																		
Low Y, 2001	8	8	7	13	30.8%	14.73 [0.71, 307.82]																																																																			
Roy P, 2010	12	12	34	71	31.9%	27.17 [1.55, 476.53]																																																																			
Vukovic J, 2012	2	8	6	12	37.3%	0.33 [0.05, 2.37]																																																																			
Total (95% CI)	28		96		100.0%	4.36 [0.20, 97.33]																																																																			
Total events	22		47																																																																						
Heterogeneity: Tau² = 5.73; Chi² = 8.57, df = 2 (P = 0.01); I² = 77%																																																																									
Test for overall effect: Z = 0.93 (P = 0.35)																																																																									
	コメント: ductal plate malformationと自己肝生存との関係については、メタ解析の結果は有意差なしであった。 3つの論文間の非一貫性が高く、解釈には注意を要する。																																																																								
Funnel plot																																																																									
	コメント: 出版バイアスは小さいと考えられる																																																																								
その他の解析					コメント:																																																																				
メタリグレーション																																																																									
感度分析																																																																									

【4-9 メタアナリシス】

CQ		胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か																																																																													
P	胆道閉鎖症手術時肝生検				I	非高度肝線維化																																																																									
C	高度肝線維化				O	自己肝生存																																																																									
研究デザイン	観察研究 症例対照研究		文献数	4	コード	Mukhopadhyay SG, 2014 Sanghai SR, 2009 Shteyer E, 2006 Sookpotarom P, 2006																																																																									
モデル	ランダム効果		方法	inverse-variance method (RevMan 5.3)																																																																											
効果指標	OR		統合値	0.23 (0.06 – 0.91) P= 0.04																																																																											
Forest plot	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">no progressive</th><th colspan="2">progressive</th><th rowspan="2">Weight</th><th colspan="2">Odds Ratio IV, Random, 95% CI</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th><th>IV, Random, 95% CI</th><th></th></tr></thead><tbody><tr><td>Mukhopadhyay SG, 2014</td><td>5</td><td>13</td><td>49</td><td>55</td><td>26.3%</td><td>0.08 [0.02, 0.31]</td><td rowspan="5"></td></tr><tr><td>Sanghai SR, 2009</td><td>3</td><td>10</td><td>9</td><td>12</td><td>21.5%</td><td>0.14 [0.02, 0.94]</td></tr><tr><td>Shteyer E, 2006</td><td>3</td><td>7</td><td>12</td><td>15</td><td>20.8%</td><td>0.19 [0.03, 1.33]</td></tr><tr><td>Sookpotarom P, 2006</td><td>17</td><td>35</td><td>20</td><td>40</td><td>31.3%</td><td>0.94 [0.38, 2.34]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>65</td><td>122</td><td>100.0%</td><td></td><td>0.23 [0.06, 0.91]</td></tr><tr><td colspan="7">Total events 28 90</td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Tau² = 1.34; Chi² = 10.37, df = 3 (P = 0.02); I² = 71%</td></tr><tr><td colspan="7">Test for overall effect: Z = 2.10 (P = 0.04)</td></tr></tbody></table> <p>コメント： 肝線維化が軽度であれば、良好な自己肝生存に寄与する可能性が高く、オッズ比 0.23[0.06, 0.91] (p=0.04)だった。しかし論文間の非一貫性が高く、解釈には注意を要する</p>							Study or Subgroup	no progressive		progressive		Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI		Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI		Mukhopadhyay SG, 2014	5	13	49	55	26.3%	0.08 [0.02, 0.31]		Sanghai SR, 2009	3	10	9	12	21.5%	0.14 [0.02, 0.94]	Shteyer E, 2006	3	7	12	15	20.8%	0.19 [0.03, 1.33]	Sookpotarom P, 2006	17	35	20	40	31.3%	0.94 [0.38, 2.34]	Total (95% CI)		65	122	100.0%		0.23 [0.06, 0.91]	Total events 28 90							Heterogeneity: Tau² = 1.34; Chi² = 10.37, df = 3 (P = 0.02); I² = 71%							Test for overall effect: Z = 2.10 (P = 0.04)							
Study or Subgroup	no progressive		progressive		Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI																																																																									
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI																																																																									
Mukhopadhyay SG, 2014	5	13	49	55	26.3%	0.08 [0.02, 0.31]																																																																									
Sanghai SR, 2009	3	10	9	12	21.5%	0.14 [0.02, 0.94]																																																																									
Shteyer E, 2006	3	7	12	15	20.8%	0.19 [0.03, 1.33]																																																																									
Sookpotarom P, 2006	17	35	20	40	31.3%	0.94 [0.38, 2.34]																																																																									
Total (95% CI)		65	122	100.0%		0.23 [0.06, 0.91]																																																																									
Total events 28 90																																																																															
Heterogeneity: Tau² = 1.34; Chi² = 10.37, df = 3 (P = 0.02); I² = 71%																																																																															
Test for overall effect: Z = 2.10 (P = 0.04)																																																																															
Funnel plot	<p>コメント： 出版バイアスは小さいと考えられる</p>																																																																														
その他の解析	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">no progressive</th><th colspan="2">progressive</th><th rowspan="2">Weight</th><th colspan="2">Odds Ratio IV, Random, 95% CI</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th><th>IV, Random, 95% CI</th><th></th></tr></thead><tbody><tr><td>Mukhopadhyay SG, 2014</td><td>5</td><td>13</td><td>49</td><td>55</td><td>33.4%</td><td>0.08 [0.02, 0.31]</td><td rowspan="5"></td></tr><tr><td>Sanghai SR, 2009</td><td>3</td><td>10</td><td>9</td><td>12</td><td>28.5%</td><td>0.14 [0.02, 0.94]</td></tr><tr><td>Shteyer E, 2006</td><td>3</td><td>7</td><td>12</td><td>15</td><td>0.0%</td><td>0.19 [0.03, 1.33]</td></tr><tr><td>Sookpotarom P, 2006</td><td>17</td><td>35</td><td>20</td><td>40</td><td>38.1%</td><td>0.94 [0.38, 2.34]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>58</td><td>107</td><td>100.0%</td><td></td><td>0.24 [0.04, 1.37]</td></tr><tr><td colspan="7">Total events 25 78</td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Tau² = 1.87; Chi² = 9.92, df = 2 (P = 0.007); I² = 80%</td></tr><tr><td colspan="7">Test for overall effect: Z = 1.61 (P = 0.11)</td></tr></tbody></table>							Study or Subgroup	no progressive		progressive		Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI		Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI		Mukhopadhyay SG, 2014	5	13	49	55	33.4%	0.08 [0.02, 0.31]		Sanghai SR, 2009	3	10	9	12	28.5%	0.14 [0.02, 0.94]	Shteyer E, 2006	3	7	12	15	0.0%	0.19 [0.03, 1.33]	Sookpotarom P, 2006	17	35	20	40	38.1%	0.94 [0.38, 2.34]	Total (95% CI)		58	107	100.0%		0.24 [0.04, 1.37]	Total events 25 78							Heterogeneity: Tau² = 1.87; Chi² = 9.92, df = 2 (P = 0.007); I² = 80%							Test for overall effect: Z = 1.61 (P = 0.11)							コメント： 検出バイアスのバイアス リスクの高いSanghai SR, 2009を除いた解析。この 場合はオッズ比0.24[0.04, 1.37](p=0.11)で有意差な い
Study or Subgroup	no progressive		progressive		Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI																																																																									
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI																																																																									
Mukhopadhyay SG, 2014	5	13	49	55	33.4%	0.08 [0.02, 0.31]																																																																									
Sanghai SR, 2009	3	10	9	12	28.5%	0.14 [0.02, 0.94]																																																																									
Shteyer E, 2006	3	7	12	15	0.0%	0.19 [0.03, 1.33]																																																																									
Sookpotarom P, 2006	17	35	20	40	38.1%	0.94 [0.38, 2.34]																																																																									
Total (95% CI)		58	107	100.0%		0.24 [0.04, 1.37]																																																																									
Total events 25 78																																																																															
Heterogeneity: Tau² = 1.87; Chi² = 9.92, df = 2 (P = 0.007); I² = 80%																																																																															
Test for overall effect: Z = 1.61 (P = 0.11)																																																																															
メタリグレス ション																																																																															
感度分析																																																																															

【4-9 メタアナリシス】

CQ		胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か																																																																															
P	胆道閉鎖症手術時肝門部組織			I	肝門部に大きな微小胆管あり																																																																												
C	肝門部に大きな微小胆管なし			O	自己肝生存																																																																												
研究デザイン	観察研究 症例対照研究		文献数	5	コード Altman RP, 1997 Mohanty MK, 2010 Mukhopadhyay SG, 2014 Sanghai SR, 2009 福澤, 2011																																																																												
モデル	ランダム効果		方法	inverse-variance method (RevMan 5.3)																																																																													
効果指標	OR		統合値	0.25 (0.14 - 0.46) P= 0.00001未満																																																																													
Forest plot	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">large ductules</th><th colspan="2">no large ductules</th><th rowspan="2">Weight</th><th rowspan="2">Odds Ratio IV, Random, 95% CI</th><th rowspan="2">Odds Ratio IV, Random, 95% CI</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th></tr></thead><tbody><tr><td>Altman RP, 1997</td><td>16</td><td>38</td><td>56</td><td>88</td><td>44.4%</td><td>0.42 [0.19, 0.90]</td><td rowspan="6"></td></tr><tr><td>Mohanty MK, 2010</td><td>14</td><td>19</td><td>34</td><td>36</td><td>10.8%</td><td>0.16 [0.03, 0.95]</td></tr><tr><td>Mukhopadhyay SG, 2014</td><td>10</td><td>17</td><td>29</td><td>32</td><td>13.9%</td><td>0.15 [0.03, 0.68]</td></tr><tr><td>Sanghai SR, 2009</td><td>4</td><td>8</td><td>8</td><td>12</td><td>9.9%</td><td>0.50 [0.08, 3.13]</td></tr><tr><td>福澤, 2011</td><td>20</td><td>67</td><td>15</td><td>19</td><td>21.0%</td><td>0.11 [0.03, 0.38]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>149</td><td></td><td>187</td><td>100.0%</td><td>0.25 [0.14, 0.46]</td></tr><tr><td colspan="7">Total events 64 142</td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 4.44, df = 4 (P = 0.35); I² = 10%</td></tr><tr><td colspan="7">Test for overall effect: Z = 4.54 (P < 0.00001)</td></tr></tbody></table> <p>コメント: 肝門部組織にある程度の大きさの微小胆管があれば、良好な自己肝生存に寄与する可能性が高い。5つの論文の非一貫性も低かった。</p>					Study or Subgroup	large ductules		no large ductules		Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI	Odds Ratio IV, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Altman RP, 1997	16	38	56	88	44.4%	0.42 [0.19, 0.90]		Mohanty MK, 2010	14	19	34	36	10.8%	0.16 [0.03, 0.95]	Mukhopadhyay SG, 2014	10	17	29	32	13.9%	0.15 [0.03, 0.68]	Sanghai SR, 2009	4	8	8	12	9.9%	0.50 [0.08, 3.13]	福澤, 2011	20	67	15	19	21.0%	0.11 [0.03, 0.38]	Total (95% CI)		149		187	100.0%	0.25 [0.14, 0.46]	Total events 64 142							Heterogeneity: Tau ² = 0.05; Chi ² = 4.44, df = 4 (P = 0.35); I ² = 10%							Test for overall effect: Z = 4.54 (P < 0.00001)						
Study or Subgroup	large ductules		no large ductules		Weight		Odds Ratio IV, Random, 95% CI	Odds Ratio IV, Random, 95% CI																																																																									
	Events	Total	Events	Total																																																																													
Altman RP, 1997	16	38	56	88	44.4%	0.42 [0.19, 0.90]																																																																											
Mohanty MK, 2010	14	19	34	36	10.8%	0.16 [0.03, 0.95]																																																																											
Mukhopadhyay SG, 2014	10	17	29	32	13.9%	0.15 [0.03, 0.68]																																																																											
Sanghai SR, 2009	4	8	8	12	9.9%	0.50 [0.08, 3.13]																																																																											
福澤, 2011	20	67	15	19	21.0%	0.11 [0.03, 0.38]																																																																											
Total (95% CI)		149		187	100.0%	0.25 [0.14, 0.46]																																																																											
Total events 64 142																																																																																	
Heterogeneity: Tau ² = 0.05; Chi ² = 4.44, df = 4 (P = 0.35); I ² = 10%																																																																																	
Test for overall effect: Z = 4.54 (P < 0.00001)																																																																																	
Funnel plot	<p>コメント: 出版バイアスは小さいと考えられる</p>																																																																																
その他の解析	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">large ductules</th><th colspan="2">no large ductules</th><th rowspan="2">Weight</th><th rowspan="2">Odds Ratio IV, Random, 95% CI</th><th rowspan="2">Odds Ratio IV, Random, 95% CI</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th></tr></thead><tbody><tr><td>Altman RP, 1997</td><td>16</td><td>38</td><td>56</td><td>88</td><td>44.8%</td><td>0.42 [0.19, 0.90]</td><td rowspan="6"></td></tr><tr><td>Mohanty MK, 2010</td><td>14</td><td>19</td><td>34</td><td>36</td><td>13.6%</td><td>0.16 [0.03, 0.95]</td></tr><tr><td>Mukhopadhyay SG, 2014</td><td>10</td><td>17</td><td>29</td><td>32</td><td>17.1%</td><td>0.15 [0.03, 0.68]</td></tr><tr><td>Sanghai SR, 2009</td><td>4</td><td>8</td><td>8</td><td>12</td><td>0.0%</td><td>0.50 [0.08, 3.13]</td></tr><tr><td>福澤, 2011</td><td>20</td><td>67</td><td>15</td><td>19</td><td>24.5%</td><td>0.11 [0.03, 0.38]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>141</td><td></td><td>175</td><td>100.0%</td><td>0.22 [0.11, 0.45]</td></tr><tr><td colspan="7">Total events 60 134</td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Tau² = 0.12; Chi² = 3.92, df = 3 (P = 0.27); I² = 23%</td></tr><tr><td colspan="7">Test for overall effect: Z = 4.23 (P < 0.0001)</td></tr></tbody></table> <p>コメント: 検出バイアスのバイアスリスクの高いSanghai SR, 2009を除いた解析。この場合はオッズ比0.22[0.11, 0.45](p<0.0001)で有意差あり</p>					Study or Subgroup	large ductules		no large ductules		Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI	Odds Ratio IV, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Altman RP, 1997	16	38	56	88	44.8%	0.42 [0.19, 0.90]		Mohanty MK, 2010	14	19	34	36	13.6%	0.16 [0.03, 0.95]	Mukhopadhyay SG, 2014	10	17	29	32	17.1%	0.15 [0.03, 0.68]	Sanghai SR, 2009	4	8	8	12	0.0%	0.50 [0.08, 3.13]	福澤, 2011	20	67	15	19	24.5%	0.11 [0.03, 0.38]	Total (95% CI)		141		175	100.0%	0.22 [0.11, 0.45]	Total events 60 134							Heterogeneity: Tau ² = 0.12; Chi ² = 3.92, df = 3 (P = 0.27); I ² = 23%							Test for overall effect: Z = 4.23 (P < 0.0001)						
Study or Subgroup	large ductules		no large ductules		Weight		Odds Ratio IV, Random, 95% CI	Odds Ratio IV, Random, 95% CI																																																																									
	Events	Total	Events	Total																																																																													
Altman RP, 1997	16	38	56	88	44.8%	0.42 [0.19, 0.90]																																																																											
Mohanty MK, 2010	14	19	34	36	13.6%	0.16 [0.03, 0.95]																																																																											
Mukhopadhyay SG, 2014	10	17	29	32	17.1%	0.15 [0.03, 0.68]																																																																											
Sanghai SR, 2009	4	8	8	12	0.0%	0.50 [0.08, 3.13]																																																																											
福澤, 2011	20	67	15	19	24.5%	0.11 [0.03, 0.38]																																																																											
Total (95% CI)		141		175	100.0%	0.22 [0.11, 0.45]																																																																											
Total events 60 134																																																																																	
Heterogeneity: Tau ² = 0.12; Chi ² = 3.92, df = 3 (P = 0.27); I ² = 23%																																																																																	
Test for overall effect: Z = 4.23 (P < 0.0001)																																																																																	
メタリグレーション																																																																																	
感度分析																																																																																	

【4-10 SR レポートのまとめ】

CQ6:胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か

O1:自己肝生存の予測

O2:検査コストの増加

O2 については今回のエビデンスの収集ではエビデンスを検索し得なかった。

O1 について以下に述べる。

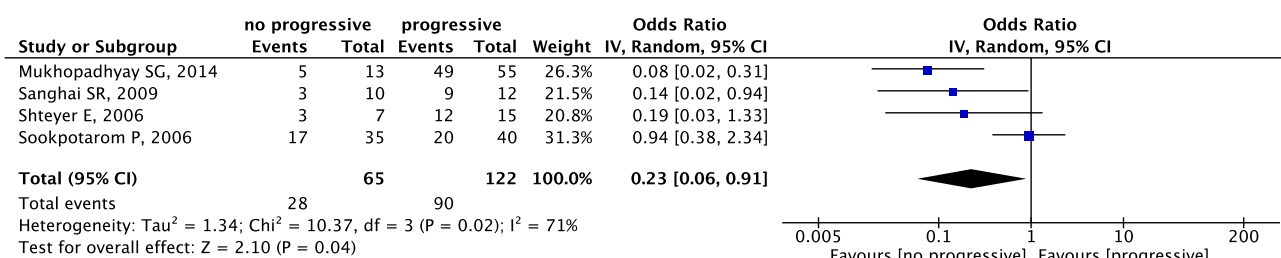
上記 CQ に対して PubMed で 245 件、医中誌で 104 件の文献を抽出した。その他にハンドサーチで 5 件の文献を追加した。

この文献をスクリーニングして病理学的所見と胆道閉鎖症の経過についての記述ある論文 29 件の文献が抽出された。

葛西手術時の肝生検所見と治療経過との関連を論じた論文は 22 編¹⁾⁻²²⁾だった。

主な肝生検所見は肝線維化、細胆管増生、肝細胞の巨細胞性変化、ductal plate malformation などであった。そのほかに CK7, CD56 や α SMA の染色性との関係性などを論じた論文も認められた。

肝線維化と自己肝生存に関する論文は 10 編抽出された^{1)-9), 12)}。そのうち 4 編^{3), 7)-9)}がメタ解析可能なデータ記載があった。以下にその結果を示す。



しかし 12 編の論文中、線維化と関係があると論じているのは 5 編のみで、5 編は関連なしと結論づけている。

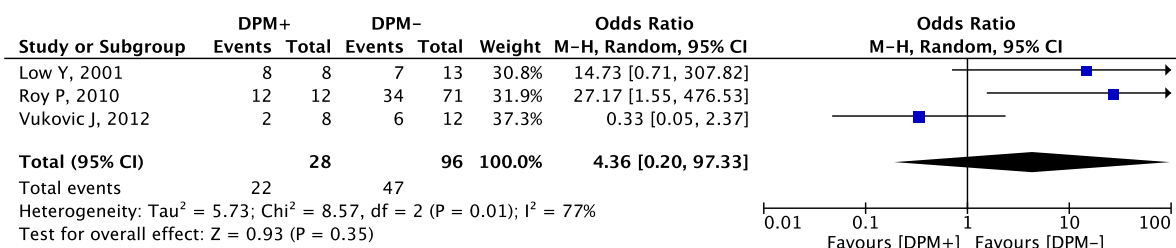
しかしこの 7 編は論文に具体的な数字がデータとして記述されていなかった。

またアウトカムの判定時期について Sanghai SR, 2009⁷⁾では論文執筆時の自己肝生存で判定されていた。(フォローアップが 1 ヶ月から 7 年)

この論文を除いたメタ解析ではオッズ比 0.24[0.04, 1.37]($p=0.11$)で有意差なしとなる。

レビューの結果としては、肝線維化は自己肝生存には有意に影響を与えない(エビデンスレベル C(弱))と考えられる。

Ductal plate malformation と自己肝生存に関する論文は 6 編^{1), 3), 5), 6), 13), 14)}抽出された。うち 3 件^{1), 13), 14)}がメタ解析可能なデータ記載があった。以下にその結果を示す。



解析結果は 3 編の論文の異質性は強く、また DPM と生存率との間の関係に有意差を認めなかった。

また 6 編の論文中、DPM と関係があると論じているのは 3 編、関連なしと結論づけているのは 3 編だった。

Arii R, 2011¹⁵⁾ と Shimadera S, 2006¹⁶⁾ では DPM と術後胆汁排泄について論じられていた。二つの論文では DPM の存在と胆汁排泄に差はなく、Shimadera S, 2006 では DPM の存在で黄疸消失までの期間が有意に延長していると報告していた。

以上の結果よりレビューの結果としては DPM の有無は自己肝生存には有意に影響を与えない(エビデンスレベル C(弱))と考えられる。

その他の肝生検の所見としては以下のものが見られた。

Hossain M, 1995¹⁷⁾ では黄疸消失例に比して黄疸非消失例では有意に巨細胞変性が多かった。また PCNA 陽性肝細胞の比率も黄疸消失例に比して黄疸非消失例では有意に高率であった。

Kobayashi H, 1997¹⁸⁾ では黄疸非消失例では消失例に比して増生胆管と炎症細胞に HLA-DR が強陽性で認められた。また CD68 陽性マクロファージが門脈域と肝小葉の両方に著明に認められたとしている。

Suominen JS, 2014¹⁹⁾ では、2 年以内に肝移植へ移行した症例では、葛西術時の肝生検標本で collagen I, α -SMA, CD34 の陽性率が高率であったと報告している。

Liu C, 2000²⁰⁾ では胆管上皮での Fas ligand 陽性所見が予後不良因子であったと報告していた。

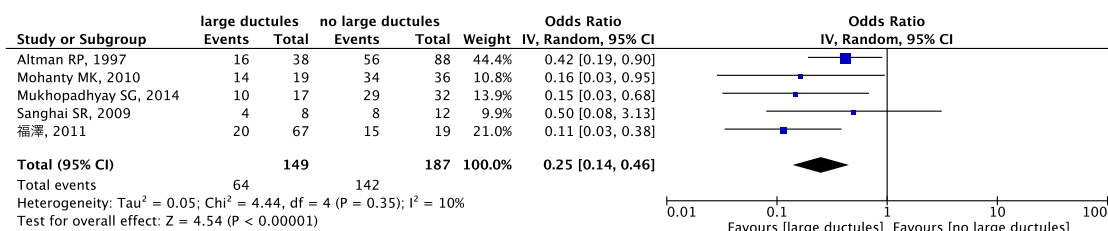
Vazquez-Estevez J, 1989²¹⁾ では巨細胞変性の程度が自己肝生存に関連していると報告した。

Kang N, 1993²²⁾ では、葛西手術時肝組織線維化とその後の食道静脈瘤との関連はないとしていた。

Chen J 2001¹¹⁾ では毛細胆管の発達良い症例で自己肝生存が良好と報告していた。

肝門部組織の所見と治療経過との関連を論じた論文は 12 編^{1), 3), 4), 7), 10), 23)-29)} だった。

肝門部組織の主な所見は、肝門部の微小胆管についての検討で、これと生存率との検討を行った論文が 9 編^{1), 3), 4), 7), 10), 23), 24), 26), 27)} が抽出された。うち 5 件^{3), 4), 7), 23), 27)} がメタ解析可能なデータ記載があった。以下にその結果を示す。



上記以外の4編の論文のいずれも微小胆管と予後の関係性があることを論じている。肝線維化の検討同様に、アウトカムの判定時期について Sanghai SR, 2009⁷⁾では論文執筆時の自己肝生存で判定されていた。(フォローアップが1ヶ月から7年)

これを除いた解析でも検出バイアスのバイアスリスクの高い Sanghai SR, 2009⁷⁾を除いた解析。この場合はオッズ比 0.22[0.11, 0.45]($p < 0.0001$)で有意差ありと同様の結果であった。

メタ解析に供するデータのなかった論文では、Roy P, 2010¹⁾では肝門部に150 μm 以上の胆管の有無と生存率に差はなし(150 μm 以上: 11/28; 36% vs 150 μm 未満: 6/9; 66.6%, $p=0.439$)と報告している。ただしこの論文ではアウトカム判定時期が最終フォロー時であり、検出バイアスリスクが高い。

Mizra Q, 2009²⁴⁾では黄疸なし自己肝生存において、胆管の数、最大長、胆管増殖で差ありとしているが、やはりアウトカム判定時期が最終フォロー時であり、検出バイアスリスクが高い。Baerg J, 2004¹⁰⁾では自己肝生存例と肝移植例とで平均 247 μm (70-750) vs 平均 162.6 μm (40-500) ($p=0.060$) 経過が良い群で200 μm 以上の胆管が多い傾向があるとしているが、やはりアウトカム判定時期が最終フォロー時であり、検出バイアスリスクが高い。

最終的にはレビューの結果としては、肝門部組織の胆管の病理学的所見は自己肝生存には有意な影響を与える(エビデンスレベル C(弱))と考えられる。

そのほか、肝門部組織の三次元再構築の所見と予後との関係などを論じた論文²⁹⁾が抽出された。

ただし、何れの所見も、胆道閉鎖症の経過に影響を与えられと考えられる手術日齢や病型、その他の所見との交絡を調整したさらなる検討が必要と考えられる。

1.

(4) CQ8 30日以内の葛西手術は有用か？

(5) CQ9 術後のステロイド投与は有用か？

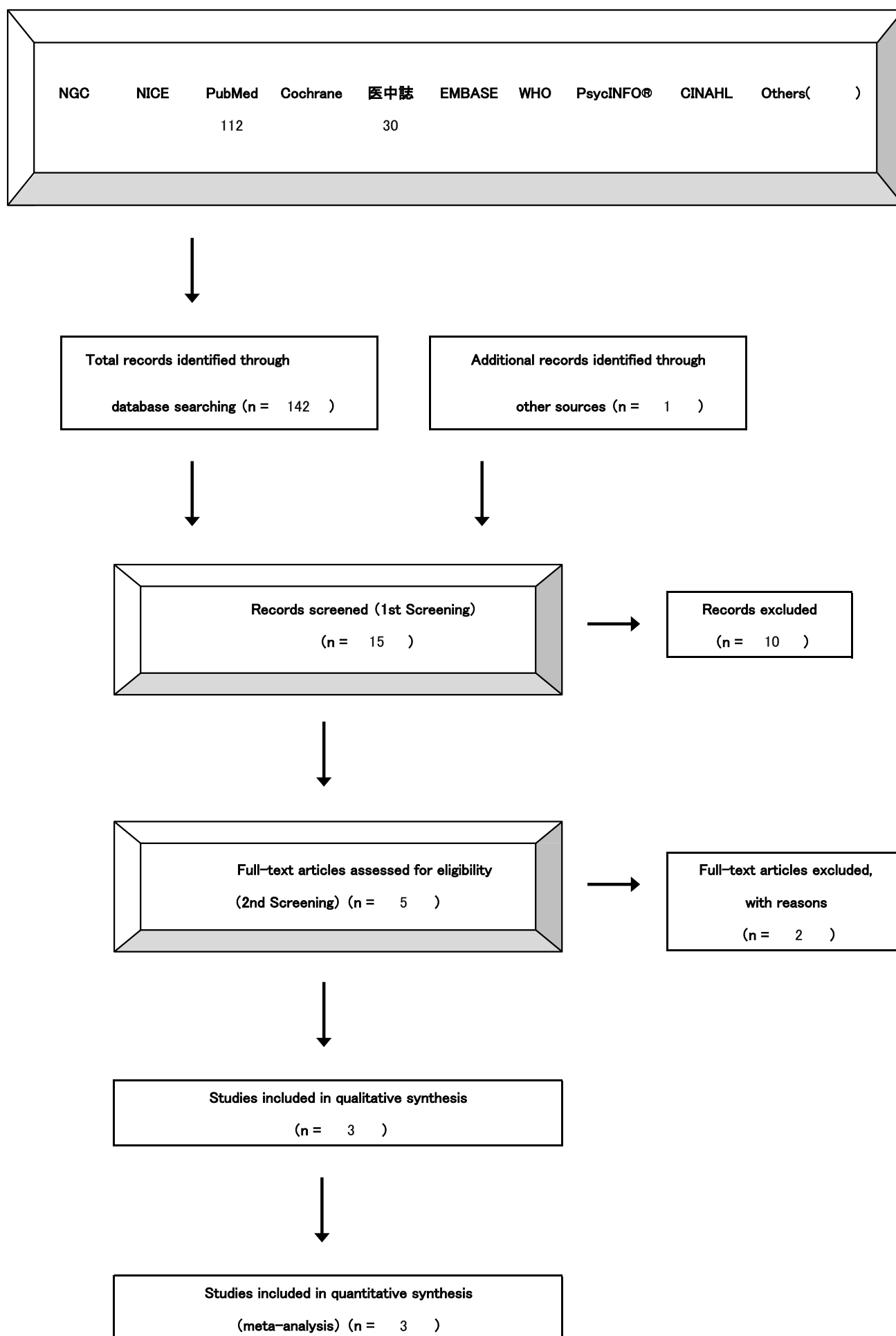
(6) CQ10 術後の抗菌薬長期静脈投与は有効か？

(7) CQ12 一旦黄疸消失を得た胆道閉鎖症術後患者に対する再葛西手術は有用か？

(8) CQ17 肝肺症候群を早期に発見するために外来での SpO₂ 測定は有用か？

(4) CQ8 30日以内の葛西手術は有用か？

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	胆道閉鎖症ガイドライン
対象	BA患者
介入	30日以内の手術
対照	30日以降の手術

*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

まともは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

アウトカム		自己肝生存率																												
個別研究		バイアスリスク*					上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)							効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間						
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他	まとも	効果の大きさ	効果の減弱	効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分子	対照群母	介入群分子	介入群母	(%)				(%)					
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	不全なフォローアップ	その他のバイアスの調整	不適切なアウトカム測定	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他	まとも	効果の大きさ	効果の減弱	効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分子	対照群母	介入群分子	介入群母	(%)	(%)				
		Schreiber RA	コホート研究	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	328	250	21	10	47.7	OR	0.34	0.14-0.84
		Serinet MO	コホート研究	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	259	160	14	6	42.9	OR	1.71	0.574-5.088
		Volpert D	コホート研究	-1	-1	-2	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	73	39	9	7	77.8	OR	0.33	0.06-1.69
		Chardot C	コホート研究	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	453	295	40	21	52.5	OR	0.59	0.31-1.13

コメント(該当するセルに記入)

						14名脱落	記載なし									術後10年						
						中途脱落が不明										術後10年の分母が記入されておらず						Chardot Cと同一の症例がはいるため除外
																術後10年						
				両群の観察期間の長さが未記載										術後期間の股定なし				術後期間の股定なし				

【4-8 定性的システマティックレビュー】

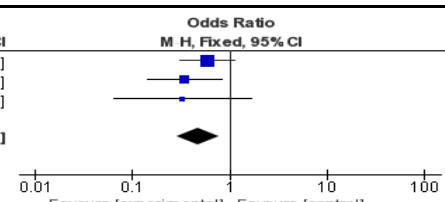
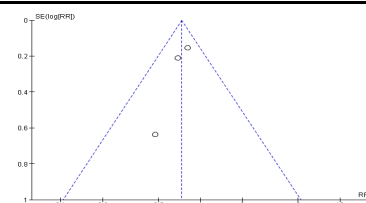
CQ	8	30日以内の葛西手術は有用か？
P	BA患者	
I	手術日齢30日以内	
C	手術日齢30日以降	
臨床的文脈		早期手術の有用性を推奨が想定されるCQ

O1	自己肝生存率が上昇
非直接性のまとめ	1篇は。患者は胆道閉鎖症に限定せず、ほとんどが成人例。投与・非投与での比較ではなく、従来品のケイソー注との同等性試験。アウトカムも異なる。1篇は新生児低プロトロンビン血症が対象で、胆道閉鎖症患者を対象としたものはなかった。
バイアスリスクのまとめ	エビデンスが存在せず、対象外
非一貫性その他のまとめ	複数の報告がなく、該当しない
コメント	論文としてメタ解析に対応しうるものはない。

O2	術後合併症の増加
非直接性のまとめ	該当する論文なし
バイアスリスクのまとめ	該当する論文なし
非一貫性その他のまとめ	該当する論文なし
コメント	該当する論文なし

O3	
-----------	--

【4-9 メタアナリシス】

CQ		30日以内の葛西手術は有用か？																																																											
P	胆道閉鎖症患者		I	日齢30以前での葛西手術																																																									
C	日齢30以降の葛西手術		O	術後10年間の自己肝死亡																																																									
研究デザイン		観察研究	文献数	3	コード Chardot C 2013, Schreiber RA 2007, Volpert D 2001																																																								
モデル			方法	Inverse-variance method (Revman5.3)																																																									
効果指標		Odds比	統合値	0.47 (0.29 - 0.78) P= 0.003																																																									
Forest plot		<table><thead><tr><th>Study or Subgroup</th><th>Experimental Events</th><th>Experimental Total</th><th>Control Events</th><th>Control Total</th><th>Weight</th><th>Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Chardot C 2013</td><td>21</td><td>40</td><td>295</td><td>453</td><td>53.0%</td><td>0.59 [0.31, 1.13]</td></tr><tr><td>Schreiber RA 2007</td><td>11</td><td>21</td><td>250</td><td>328</td><td>33.4%</td><td>0.34 [0.14, 0.84]</td></tr><tr><td>Volpert D 2001</td><td>2</td><td>9</td><td>34</td><td>73</td><td>13.5%</td><td>0.33 [0.06, 1.69]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>70</td><td></td><td>854</td><td>100.0%</td><td>0.47 [0.29, 0.78]</td></tr><tr><td>Total events</td><td>34</td><td></td><td>579</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Chi² = 1.15, df = 2 (P = 0.56); I² = 0%</td></tr><tr><td colspan="7">Test for overall effect: Z = 2.94 (P = 0.003)</td></tr></tbody></table>  <p>コメント： 自己肝死亡のオッズ比は早期手術により0.47と有意に低下。</p>				Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Chardot C 2013	21	40	295	453	53.0%	0.59 [0.31, 1.13]	Schreiber RA 2007	11	21	250	328	33.4%	0.34 [0.14, 0.84]	Volpert D 2001	2	9	34	73	13.5%	0.33 [0.06, 1.69]	Total (95% CI)		70		854	100.0%	0.47 [0.29, 0.78]	Total events	34		579				Heterogeneity: Chi² = 1.15, df = 2 (P = 0.56); I² = 0%							Test for overall effect: Z = 2.94 (P = 0.003)						
Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI																																																							
Chardot C 2013	21	40	295	453	53.0%	0.59 [0.31, 1.13]																																																							
Schreiber RA 2007	11	21	250	328	33.4%	0.34 [0.14, 0.84]																																																							
Volpert D 2001	2	9	34	73	13.5%	0.33 [0.06, 1.69]																																																							
Total (95% CI)		70		854	100.0%	0.47 [0.29, 0.78]																																																							
Total events	34		579																																																										
Heterogeneity: Chi² = 1.15, df = 2 (P = 0.56); I² = 0%																																																													
Test for overall effect: Z = 2.94 (P = 0.003)																																																													
Funnel plot		 <p>コメント： 出版バイアスを示唆する分布を認めず。</p>																																																											
その他の解析		実施せず		コメント：																																																									
メタリグレーション																																																													
感度分析																																																													

【4-10 SR レポートのまとめ】

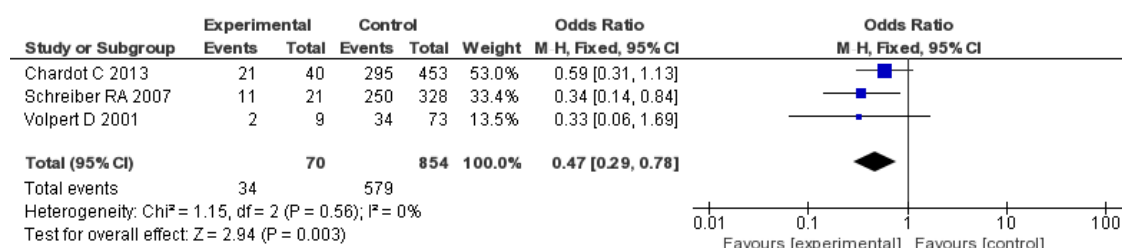
CQ8 30 日以内の葛西手術は有用か？

O1 自己肝生存率が上昇する

Pubmed より 112 篇、医中誌より 30 篇、その他 Hand search にて 1 篇の論文を抽出した。この文献に対し2次スクリーニングを行い、30 日以内に葛西手術後を行った症例における自己肝生存率について記載されている論文 15 件が抽出された。

メタ解析が可能であった論文は 4 篇であり、そのうち 2 篇はフランスからの同一コホートの論文であり、年次が異なるものであったことから、より直近のデータを示した(文献 1)ものを選択した。いずれも観察研究であった。

今回の検索において、症例数の多い観察研究が複数報告されており、これらではいずれも早期手術例の有用性を示していた。今回の検討では、Intervention/Outcome にて設定された日齢 30 日での層別化された論文を対象にメタ解析を行った。以下にその結果を示す。



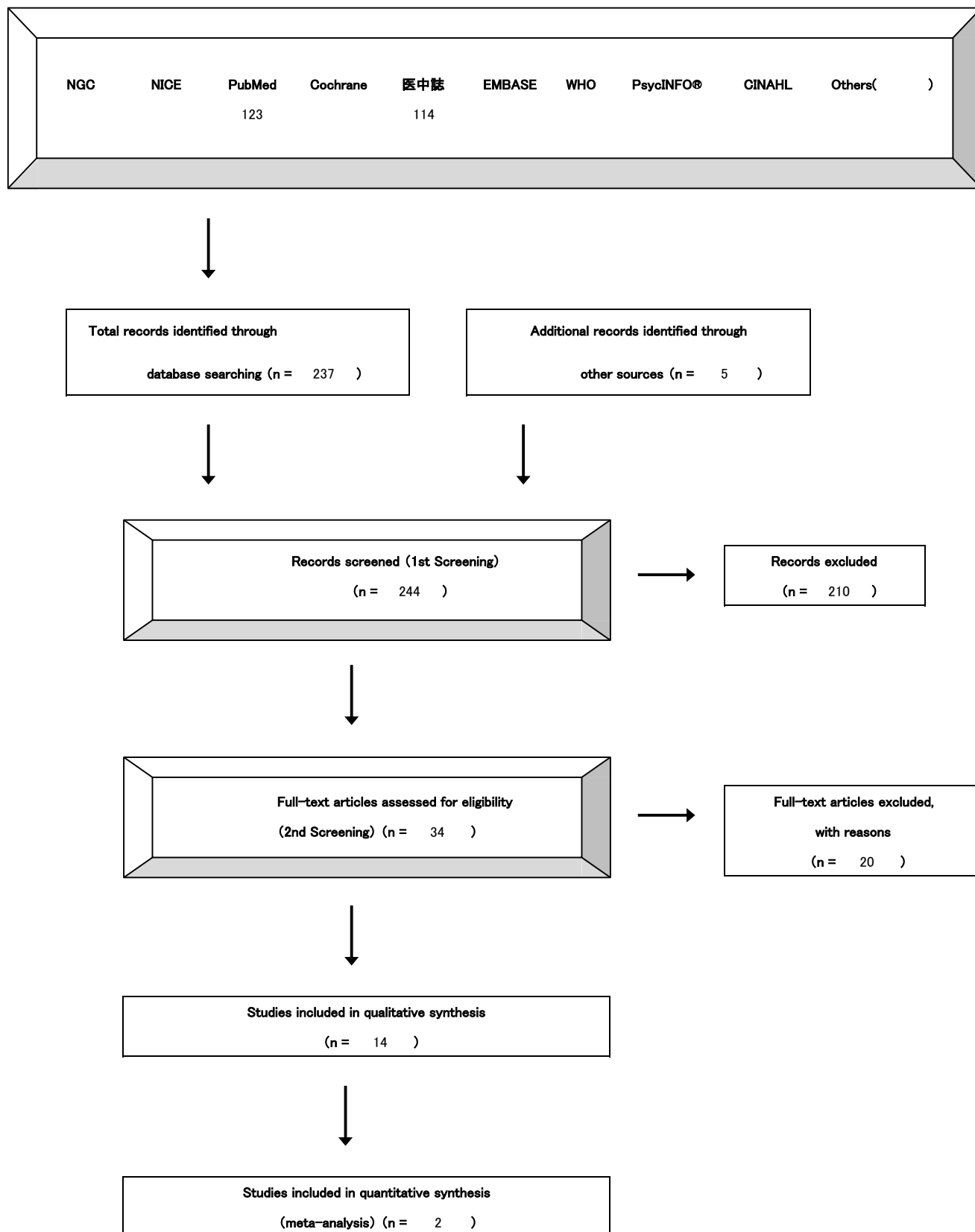
文献3については、自己肝生存および死亡群両群の観察期間が記載されていないバイアスが存在した。他の2篇については術後10年での自己肝生存率を比較検討していた。メタ解析の結果では日齢 30 日以前での手術により自己肝死亡のオッズ比が 0.47(95%信頼区間 0.29-0.78)で早期手術の優位性を示した。解析した 3 論文において一貫性があり、有意な結果と捉えられる。その他、手術日齢の層別化が 30 日以外で行われた論文も含めた 14 論文の定性的レビュー(Jimenez-Rivera C, et al. 文献 4)においても、いずれの論文も早期手術の有用性を示唆すると報告されている。一方、これらの研究はいずれも地域・あるいは施設における手術例全例を対象とした前向きコホート研究となっており、交絡因子の調整がなされていないことに留意が必要である。(エビデンス総体の強さ:A(強))

O2 術後合併症が増加する

本アウトカムに関連する論文は今回のエビデンス収集では検索し得なかった。

(5) CQ9 術後のステロイド投与は有用か？

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	胆道閉鎖症診療ガイドライン
対象	胆道閉鎖症術後患者
介入	ステロイド投与
対照	ステロイド非投与

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		ステロイドの副作用																					
個別研究		バイアスリスク*					その他				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	アウトカム不完全報告																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシーラメント	盲検化	盲検化	ITT	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群母	対照群子	介入群母	介入群子	介入(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Bezerra, 2014	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	70	13	70	26	37.2	RD	0.19	95%CI [-0.04,-0.33]
Davenport, 2007	RCT	0	0	0	-1	-2	0	0	0	-1	0	-1	0	-2	-2	37	0	34	0	0	RD	0	95%CI [-0.05, 0.05]

コメント(該当するセルに記入)

Bezerra, 2014												severe										害:術後1か月以内の有害事象ステロイドで
Davenport, 2007												advers										害:ステロイドの副作用なしと記載

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	胆道閉鎖症診療ガイドライン
対象	胆道閉鎖症術後患者
介入	ステロイド投与
対照	ステロイド非投与

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとはめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

[illegible]

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	胆道閉鎖症診療ガイドライン
対象	胆道閉鎖症術後患者
介入	ステロイド投与
対照	ステロイド非投与

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

アウトカム		ステロイドの副作用																							
個別研究		バイアスリスク*					その他		リスク人数(アウトカム率)																
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他	上昇要因**			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)												
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群母	対照群子	介入群母	介入群子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Davenport, 2013	症例対照研究	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	-1	0	-1	91	0	62	0	0	RD	0	-0.13-0.13			
JBAS, 2013	RCT	0	0	0	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	69	2	2.9						
Petersen, 2008	準RCT	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	29	0	20	2	10	RD	0.1	-0.05-0.25			
Chung, 2008	症例対照研究	-1	0	0	0	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	17	0	13	0	0	RD	0	-0.12-0.12			
Veitchapipat, 2007	症例対照研究	0	0	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	20	0	33	0	0	RD	0	-0.08-0.08			
Kobayashi, 2005	症例対照研究	0	-2	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	12	0	51	0	0	RD	0	-0.11-0.11			
Meyers, 2003	症例対照研究	-2	-2	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	13	0	14	0	0	RD	0	-0.13-0.13			

コメント(該当するセルに記入)

Davenport, 2013	一部の対象がDavenport, 2007と重複																					害:ステロイドの副作用なしと記載
JBAS, 2013																						高血圧1例, moon face1例 対照群のためリスク差計算できず
Petersen, 2008	open labeled																					害:ステロイド群で2例胆管炎、その他の副作用なしと 害:ステロイドの副作用なしと記載
Chung, 2008	retrospective study																					害:ステロイドの副作用なしと記載
Vejchapipat, 2007	retrospective study																					害:ステロイドの副作用なしと記載
Kobayashi, 2005	retrospective study																					害:ステロイドの副作用なしと記載
Meyers, 2003	retrospective review																					害:ステロイドの副作用なしと記載

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	胆道閉鎖症診療ガイドライン
対象	胆道閉鎖症術後患者
介入	ステロイド投与
対照	ステロイド非投与

エビデンスの強さはRCTは“強 (A)”からスタート、観察研究は弱 (C) からスタート
 * 各ドメインは“高 (-2)”、“中/疑い (-1)”、“低 (0)”の3段階
 ** エビデンスの強さは“強 (A)”、“中 (B)”、“弱 (C)”、“非常に弱 (D)”の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性 (1~9)

エビデンス総体		リスク人数(アウトカム率)											エビデンスの強さ***	重要性***	コメント				
		研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母				介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値
アウトカム																			
黄疸無し自己肝生存率の向上		RCT/2	-1	0	0	0	0		107	56	52.33	104	59	56.7	RR	1.07	0.84-1.36	強(A)	9 有意差がない
ステロイドの副作用		RCT/2	-1	-1	0	-2	0		107	13	12.1	104	26	25	RD	0.08	-0.1-0.26	中(B)	8 有意差がない

コメント(該当するセルに記入)

黄疸無し自己肝生存率の向上																		
ステロイドの副作用	リスク差のみ。オッズ比、リスク比は2007の分子が0のため計算できず																	

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ9	術後ステロイド投与は有用か？
P	胆道閉鎖症術後患者	
I	ステロイド投与	
C	ステロイド非投与	
臨床的文脈		胆道閉鎖症の術後の利胆促進、吻合部の肉芽増生抑制目的で使用される

O1	黄疸なし自己肝生存率の向上
非直接性のまとめ	収集、検討したエビデンスにおいては、概ね本CQが想定している状況との非直接性は限定的であった。 ただし、アウトカムについては、当初想定していた期間より短期間の論文が多く見受けられ
バイアスリスクのまとめ	作用した二つのRCTについて、一つはリスクなく、一つには深刻なリスクが見られた
非一貫性その他のまとめ	本アウトカムに対するエビデンスの非一貫性、不精確性はみられなかった。 出版バイアスも認めなかった。
コメント	介入研究の他に観察研究の検討でも、同様の方向性であった。

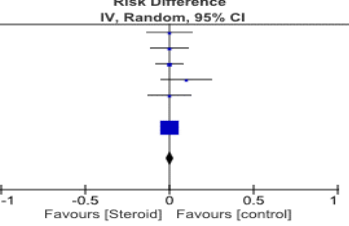
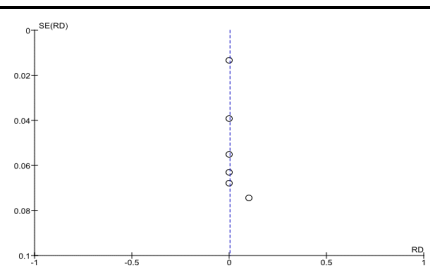
O2	ステロイドの副作用
非直接性のまとめ	収集、検討したエビデンスにおいては、概ね本CQが想定している状況との非直接性は限定的であった。 ただし、アウトカムについては、一つは研究中に生じた全ての有害事象について論じてお
バイアスリスクのまとめ	作用した二つのRCTについて、一つはリスクなく、一つには深刻なリスクが見られた
非一貫性その他のまとめ	本アウトカムに対するエビデンスの非一貫性については、2つの介入研究間で認められた。不精確性はみられなかった。 出版バイアスも認めなかった。
コメント	介入研究の他に観察研究の検討でも、同様の方向性であった。

O3	
-----------	--

【4-9 メタアナリシス】

CQ		術後のステロイド投与は有用か？																																																													
P	BAの術後患者			I	ステロイド投与																																																										
C	ステロイド非投与			O	ステロイドの副作用																																																										
研究デザイン	RCT	文献数	2	番号	Bezerra 2014, Davenport, 2007																																																										
モデル	ランダム効果		方法	Inverse-variance method (RevMan5.2)																																																											
効果指標	リスク差		統合値	0.08 (-0.10 - 0.26) P= 0.38																																																											
Forest plot	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Steroid</th><th colspan="2">Placebo</th><th rowspan="2">Weight</th><th rowspan="2">Risk Difference IV, Random, 95% CI</th><th rowspan="2">Risk Difference IV, Random, 95% CI</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th></tr></thead><tbody><tr><td>Bezerra, 2014</td><td>26</td><td>70</td><td>13</td><td>70</td><td>43.1%</td><td>0.19 [0.04, 0.33]</td><td rowspan="3"></td></tr><tr><td>Davenport, 2007</td><td>0</td><td>34</td><td>0</td><td>37</td><td>56.9%</td><td>0.00 [-0.05, 0.05]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>104</td><td></td><td>107</td><td>100.0%</td><td>0.08 [-0.10, 0.26]</td></tr><tr><td>Total events</td><td>26</td><td></td><td>13</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 5.53, df = 1 (P = 0.02); I² = 82%</td><td></td></tr><tr><td colspan="7">Test for overall effect: Z = 0.87 (P = 0.38)</td><td></td></tr></tbody></table>					Study or Subgroup	Steroid		Placebo		Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Bezerra, 2014	26	70	13	70	43.1%	0.19 [0.04, 0.33]		Davenport, 2007	0	34	0	37	56.9%	0.00 [-0.05, 0.05]	Total (95% CI)		104		107	100.0%	0.08 [-0.10, 0.26]	Total events	26		13					Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 5.53, df = 1 (P = 0.02); I² = 82%								Test for overall effect: Z = 0.87 (P = 0.38)							
	Study or Subgroup	Steroid		Placebo			Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Risk Difference IV, Random, 95% CI																																																						
Events		Total	Events	Total																																																											
Bezerra, 2014	26	70	13	70	43.1%	0.19 [0.04, 0.33]																																																									
Davenport, 2007	0	34	0	37	56.9%	0.00 [-0.05, 0.05]																																																									
Total (95% CI)		104		107	100.0%	0.08 [-0.10, 0.26]																																																									
Total events	26		13																																																												
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 5.53, df = 1 (P = 0.02); I² = 82%																																																															
Test for overall effect: Z = 0.87 (P = 0.38)																																																															
コメント： オッズ比、リスク比は2007の分子が0のため計算できず																																																															
Funnel plot																																																															
	コメント： 報告バイアスを示唆する分泌は認められない。																																																														
その他の解析	施行せず。				コメント：																																																										
メタリグレーション																																																															
感度分析																																																															

【4-9 メタアナリシス】

CQ		術後のステロイド投与は有用か？																																																																																			
P	BAの術後患者			I	ステロイド投与																																																																																
C	ステロイド非投与			O	ステロイドの副作用																																																																																
研究デザイン	症例集積	文献数	7	番号	Davenport, 2013, JBAS, 2013, Petersen, 2008, Chung, 2008, Vejchapipat, 2007,Kobayashi, 2005, Meyers, 2003																																																																																
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method (RevMan5.2)																																																																																		
効果指標	リスク差	統合値	0.00 (-0.02 - 0.03) P= 0.83																																																																																		
Forest plot	<table><thead><tr><th>Study or Subgroup</th><th>Steroid Events</th><th>Total</th><th>Control Events</th><th>Total</th><th>Weight</th><th>Risk Difference IV, Random, 95% CI</th><th>Year</th></tr></thead><tbody><tr><td>Meyers, 2003</td><td>0</td><td>14</td><td>0</td><td>13</td><td>3.1%</td><td>0.00 [-0.13, 0.13]</td><td>2003</td></tr><tr><td>Kobayashi, 2005</td><td>0</td><td>51</td><td>0</td><td>12</td><td>4.7%</td><td>0.00 [-0.11, 0.11]</td><td>2005</td></tr><tr><td>Vejchapipat, 2007</td><td>0</td><td>33</td><td>0</td><td>20</td><td>9.2%</td><td>0.00 [-0.08, 0.08]</td><td>2007</td></tr><tr><td>Petersen, 2008</td><td>2</td><td>20</td><td>0</td><td>29</td><td>2.6%</td><td>0.10 [-0.05, 0.25]</td><td>2008</td></tr><tr><td>Chung, 2008</td><td>0</td><td>13</td><td>0</td><td>17</td><td>3.6%</td><td>0.00 [-0.12, 0.12]</td><td>2008</td></tr><tr><td>JBAS, 2013</td><td>0</td><td>69</td><td>0</td><td>0</td><td></td><td>Not estimable</td><td>2013</td></tr><tr><td>Davenport, 2013</td><td>0</td><td>62</td><td>0</td><td>91</td><td>76.9%</td><td>0.00 [-0.03, 0.03]</td><td>2013</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>262</td><td></td><td>182</td><td>100.0%</td><td>0.00 [-0.02, 0.03]</td><td></td></tr><tr><td>Total events</td><td>2</td><td></td><td>0</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.76, df = 5 (P = 0.88); I² = 0% Test for overall effect: Z = 0.21 (P = 0.83)</p> 					Study or Subgroup	Steroid Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year	Meyers, 2003	0	14	0	13	3.1%	0.00 [-0.13, 0.13]	2003	Kobayashi, 2005	0	51	0	12	4.7%	0.00 [-0.11, 0.11]	2005	Vejchapipat, 2007	0	33	0	20	9.2%	0.00 [-0.08, 0.08]	2007	Petersen, 2008	2	20	0	29	2.6%	0.10 [-0.05, 0.25]	2008	Chung, 2008	0	13	0	17	3.6%	0.00 [-0.12, 0.12]	2008	JBAS, 2013	0	69	0	0		Not estimable	2013	Davenport, 2013	0	62	0	91	76.9%	0.00 [-0.03, 0.03]	2013	Total (95% CI)		262		182	100.0%	0.00 [-0.02, 0.03]		Total events	2		0				
Study or Subgroup	Steroid Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year																																																																														
Meyers, 2003	0	14	0	13	3.1%	0.00 [-0.13, 0.13]	2003																																																																														
Kobayashi, 2005	0	51	0	12	4.7%	0.00 [-0.11, 0.11]	2005																																																																														
Vejchapipat, 2007	0	33	0	20	9.2%	0.00 [-0.08, 0.08]	2007																																																																														
Petersen, 2008	2	20	0	29	2.6%	0.10 [-0.05, 0.25]	2008																																																																														
Chung, 2008	0	13	0	17	3.6%	0.00 [-0.12, 0.12]	2008																																																																														
JBAS, 2013	0	69	0	0		Not estimable	2013																																																																														
Davenport, 2013	0	62	0	91	76.9%	0.00 [-0.03, 0.03]	2013																																																																														
Total (95% CI)		262		182	100.0%	0.00 [-0.02, 0.03]																																																																															
Total events	2		0																																																																																		
	コメント： JBAS, 2013は対象群0のため計算できず																																																																																				
Funnel plot																																																																																					
	コメント： 報告バイアスを示唆する分岐は認められない。																																																																																				
その他の解析	施行せず。				コメント：																																																																																
メタリグレーション					有意水準に達しない。																																																																																
感度分析																																																																																					

【4-9 メタアナリシス】

CQ		術後のステロイド投与は有用か？																																																																		
P	BAの術後患者			I	ステロイド投与																																																															
C	ステロイド非投与			O	黄疸無し自己肝生存率の向上																																																															
研究デザイン	RCT		文献数	2	Bezerra 2014, Davenport, 2007																																																															
モデル	ランダム効果		方法		Inverse-variance method (RevMan5.2)																																																															
効果指標	リスク比		統合値		1.07 (0.84 - 1.36) P= 0.60																																																															
Forest plot	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Steroid</th><th colspan="2">Placebo</th><th rowspan="2">Weight</th><th colspan="2">Risk Ratio</th><th rowspan="2">Year</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th><th>IV, Random, 95% CI</th><th>IV, Random, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Davenport, 2007</td><td>17</td><td>34</td><td>15</td><td>37</td><td>22.1%</td><td>1.23 [0.74, 2.06]</td><td>2007</td></tr><tr><td>Bezerra, 2014</td><td>42</td><td>70</td><td>41</td><td>70</td><td>77.9%</td><td>1.02 [0.78, 1.35]</td><td>2014</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>104</td><td></td><td>107</td><td>100.0%</td><td>1.07 [0.84, 1.36]</td><td></td></tr><tr><td>Total events</td><td>59</td><td></td><td>56</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="8">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.39, df = 1 (P = 0.53); I² = 0%</td></tr><tr><td colspan="8">Test for overall effect: Z = 0.53 (P = 0.60)</td></tr></tbody></table>					Study or Subgroup	Steroid		Placebo		Weight	Risk Ratio		Year	Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI	Davenport, 2007	17	34	15	37	22.1%	1.23 [0.74, 2.06]	2007	Bezerra, 2014	42	70	41	70	77.9%	1.02 [0.78, 1.35]	2014	Total (95% CI)		104		107	100.0%	1.07 [0.84, 1.36]		Total events	59		56					Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.39, df = 1 (P = 0.53); I² = 0%								Test for overall effect: Z = 0.53 (P = 0.60)							
	Study or Subgroup	Steroid		Placebo			Weight	Risk Ratio		Year																																																										
Events		Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI																																																														
Davenport, 2007	17	34	15	37	22.1%	1.23 [0.74, 2.06]	2007																																																													
Bezerra, 2014	42	70	41	70	77.9%	1.02 [0.78, 1.35]	2014																																																													
Total (95% CI)		104		107	100.0%	1.07 [0.84, 1.36]																																																														
Total events	59		56																																																																	
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.39, df = 1 (P = 0.53); I² = 0%																																																																				
Test for overall effect: Z = 0.53 (P = 0.60)																																																																				
コメント： ステロイド投与とプラセボとの比較で黄疸なし自己肝生存率については、有意水準に達していない。																																																																				
Funnel plot																																																																				
	コメント： 報告バイアスを示唆する分岐は認められない。																																																																			
その他の解析	施行せず。				コメント： 有意水準に達しない。																																																															
メタリグレーション																																																																				
感度分析																																																																				

【4-9 メタアナリシス】

CQ		術後のステロイド投与は有用か？																																																																																									
P	BAの術後患者			I	ステロイド投与																																																																																						
C	ステロイド非投与			O	黄疸無し自己肝生存率の向上																																																																																						
研究デザイン	症例集積		文献数	7	番号 Davenport, 2013, Petersen, 2008, Chung, 2008, Vejchapipat, 2007, Escobar, 2006, Meyers, 2003																																																																																						
モデル	ランダム効果		方法	Inverse-variance method (RevMan5.2)																																																																																							
効果指標	リスク比		統合値	0.99 (0.73 - 1.34) P= 0.95																																																																																							
Forest plot	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Steroid</th><th colspan="2">Control</th><th rowspan="2">Weight</th><th colspan="2">Risk Ratio</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th><th>IV, Random, 95% CI</th><th>Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Chung</td><td>8</td><td>13</td><td>12</td><td>17</td><td>17.7%</td><td>0.87 [0.51, 1.48]</td><td></td></tr><tr><td>Davenport</td><td>27</td><td>62</td><td>49</td><td>91</td><td>26.2%</td><td>0.81 [0.57, 1.14]</td><td></td></tr><tr><td>Escobar</td><td>12</td><td>21</td><td>10</td><td>22</td><td>15.6%</td><td>1.26 [0.70, 2.27]</td><td></td></tr><tr><td>Meyers</td><td>1</td><td>13</td><td>10</td><td>14</td><td>2.3%</td><td>0.11 [0.02, 0.73]</td><td></td></tr><tr><td>Muraji</td><td>121</td><td>208</td><td>5</td><td>14</td><td>12.2%</td><td>1.63 [0.80, 3.32]</td><td></td></tr><tr><td>Peterson</td><td>5</td><td>20</td><td>8</td><td>29</td><td>7.8%</td><td>0.91 [0.35, 2.37]</td><td></td></tr><tr><td>Vejchapipat</td><td>20</td><td>33</td><td>10</td><td>20</td><td>18.1%</td><td>1.21 [0.72, 2.03]</td><td></td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td colspan="2">370</td><td colspan="2">207</td><td>100.0%</td><td>0.99 [0.73, 1.34]</td><td></td></tr><tr><td>Total events</td><td colspan="2">194</td><td colspan="2">104</td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 9.83, df = 6 (P = 0.13); I² = 39% Test for overall effect: Z = 0.06 (P = 0.95)</p>					Study or Subgroup	Steroid		Control		Weight	Risk Ratio		Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Chung	8	13	12	17	17.7%	0.87 [0.51, 1.48]		Davenport	27	62	49	91	26.2%	0.81 [0.57, 1.14]		Escobar	12	21	10	22	15.6%	1.26 [0.70, 2.27]		Meyers	1	13	10	14	2.3%	0.11 [0.02, 0.73]		Muraji	121	208	5	14	12.2%	1.63 [0.80, 3.32]		Peterson	5	20	8	29	7.8%	0.91 [0.35, 2.37]		Vejchapipat	20	33	10	20	18.1%	1.21 [0.72, 2.03]		Total (95% CI)	370		207		100.0%	0.99 [0.73, 1.34]		Total events	194		104				
Study or Subgroup	Steroid		Control		Weight		Risk Ratio																																																																																				
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI	Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																																																																				
Chung	8	13	12	17	17.7%	0.87 [0.51, 1.48]																																																																																					
Davenport	27	62	49	91	26.2%	0.81 [0.57, 1.14]																																																																																					
Escobar	12	21	10	22	15.6%	1.26 [0.70, 2.27]																																																																																					
Meyers	1	13	10	14	2.3%	0.11 [0.02, 0.73]																																																																																					
Muraji	121	208	5	14	12.2%	1.63 [0.80, 3.32]																																																																																					
Peterson	5	20	8	29	7.8%	0.91 [0.35, 2.37]																																																																																					
Vejchapipat	20	33	10	20	18.1%	1.21 [0.72, 2.03]																																																																																					
Total (95% CI)	370		207		100.0%	0.99 [0.73, 1.34]																																																																																					
Total events	194		104																																																																																								
	コメント： ステロイド投与群とステロイド非投与群との比較で黄疸なし自己肝生存率については、有意水準に達していない。																																																																																										
Funnel plot																																																																																											
	コメント： 報告バイアスを示唆する分岐は認められない。																																																																																										
その他の解析	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Steroid</th><th colspan="2">Control</th><th rowspan="2">Weight</th><th colspan="2">Risk Ratio</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th><th>IV, Random, 95% CI</th><th>Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Chung</td><td>8</td><td>13</td><td>12</td><td>17</td><td>16.4%</td><td>0.87 [0.51, 1.48]</td><td></td></tr><tr><td>Davenport</td><td>27</td><td>62</td><td>49</td><td>91</td><td>39.3%</td><td>0.81 [0.57, 1.14]</td><td></td></tr><tr><td>Escobar</td><td>12</td><td>21</td><td>10</td><td>22</td><td>13.2%</td><td>1.26 [0.70, 2.27]</td><td></td></tr><tr><td>Meyers</td><td>1</td><td>13</td><td>10</td><td>14</td><td>0.0%</td><td>0.11 [0.02, 0.73]</td><td></td></tr><tr><td>Muraji</td><td>121</td><td>208</td><td>5</td><td>14</td><td>9.0%</td><td>1.63 [0.80, 3.32]</td><td></td></tr><tr><td>Peterson</td><td>5</td><td>20</td><td>8</td><td>29</td><td>5.0%</td><td>0.91 [0.35, 2.37]</td><td></td></tr><tr><td>Vejchapipat</td><td>20</td><td>33</td><td>10</td><td>20</td><td>17.1%</td><td>1.21 [0.72, 2.03]</td><td></td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td colspan="2">357</td><td colspan="2">193</td><td>100.0%</td><td>1.00 [0.80, 1.23]</td><td></td></tr><tr><td>Total events</td><td colspan="2">193</td><td colspan="2">94</td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.70, df = 5 (P = 0.45); I² = 0% Test for overall effect: Z = 0.03 (P = 0.97)</p>					Study or Subgroup	Steroid		Control		Weight	Risk Ratio		Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Chung	8	13	12	17	16.4%	0.87 [0.51, 1.48]		Davenport	27	62	49	91	39.3%	0.81 [0.57, 1.14]		Escobar	12	21	10	22	13.2%	1.26 [0.70, 2.27]		Meyers	1	13	10	14	0.0%	0.11 [0.02, 0.73]		Muraji	121	208	5	14	9.0%	1.63 [0.80, 3.32]		Peterson	5	20	8	29	5.0%	0.91 [0.35, 2.37]		Vejchapipat	20	33	10	20	17.1%	1.21 [0.72, 2.03]		Total (95% CI)	357		193		100.0%	1.00 [0.80, 1.23]		Total events	193		94				
Study or Subgroup	Steroid		Control		Weight		Risk Ratio																																																																																				
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI	Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																																																																				
Chung	8	13	12	17	16.4%	0.87 [0.51, 1.48]																																																																																					
Davenport	27	62	49	91	39.3%	0.81 [0.57, 1.14]																																																																																					
Escobar	12	21	10	22	13.2%	1.26 [0.70, 2.27]																																																																																					
Meyers	1	13	10	14	0.0%	0.11 [0.02, 0.73]																																																																																					
Muraji	121	208	5	14	9.0%	1.63 [0.80, 3.32]																																																																																					
Peterson	5	20	8	29	5.0%	0.91 [0.35, 2.37]																																																																																					
Vejchapipat	20	33	10	20	17.1%	1.21 [0.72, 2.03]																																																																																					
Total (95% CI)	357		193		100.0%	1.00 [0.80, 1.23]																																																																																					
Total events	193		94																																																																																								
メタリグレーション	コメント： 有意水準に達しない。Meyers, 2003のみ有意差ありのため、一論文を除外して解析。その他の解析(左記)に記載。																																																																																										
感度分析																																																																																											

【4-10 SR レポートのまとめ】

CQ9：術後のステロイド投与は有用か？

P：胆道閉鎖術後患者

I：ステロイド投与

C：ステロイド非投与

01：黄疸無し自己肝生存率の向上 （益）

02：ステロイドの副作用 （害）

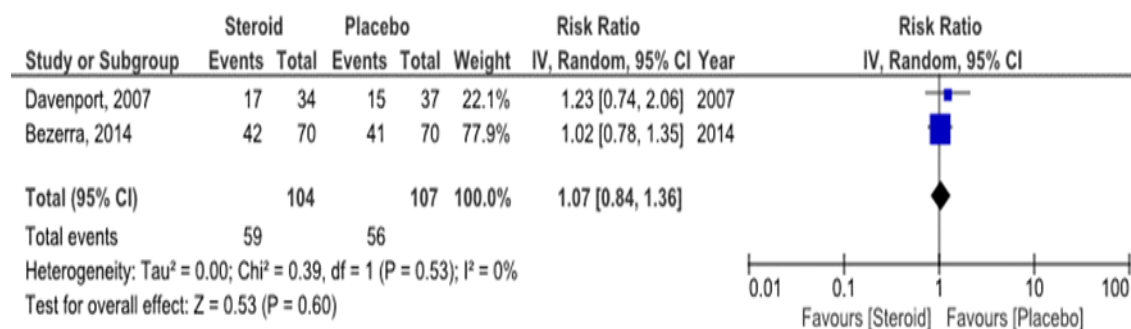
【文献検索とスクリーニング】

胆道閉鎖術後のステロイド投与に関して、244 編の文献（全般検索 237 編＋個別検索 5 編）が 1 次スクリーニングの対象となった。そのうち 34 編の文献が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に 13 編¹⁾⁻¹³⁾、の文献が基準を満たした。メタアナリシスは 2 編あった（Sarkhy 2011¹⁾，Zhang，2014²⁾）。介入研究は 2 編あった（Bezerra 2014³⁾，Davenport，2007⁴⁾）。

【01：黄疸無し自己肝生存率の向上 （益）】

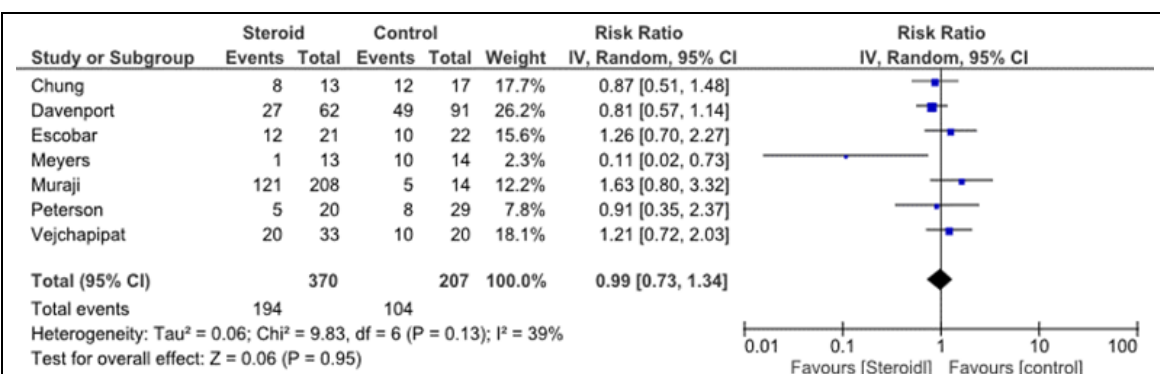
益のアウトカム（黄疸無し自己肝生存率の向上）について、メタアナリシスの 2 編（Sarkhy 2011¹⁾，Zhang，2014²⁾）では、有意水準に達していなかった。

介入研究 2 編（Bezerra 2014³⁾，Davenport，2007⁴⁾）でメタアナリシスを行った。その結果を以下に示す。

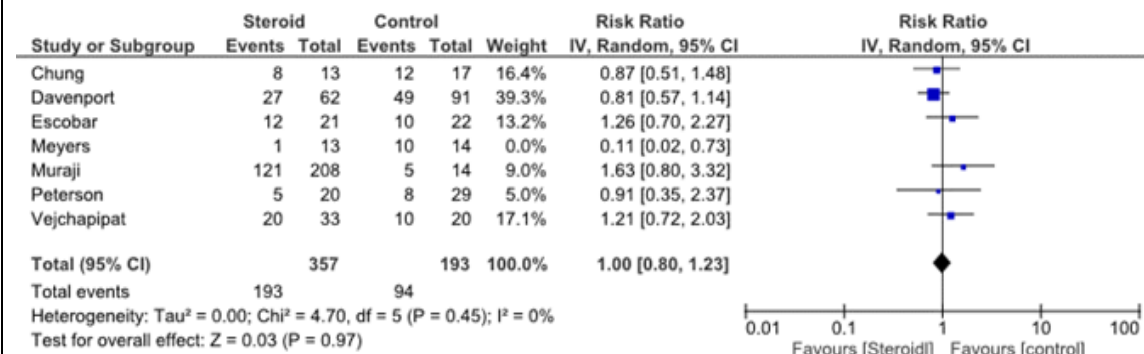


ステロイド投与群とステロイド非投与群の比較で黄疸なし自己肝生存率については、有意水準に達していなかった（ $P=0.60$ ）。

観察研究 7 編（Davenport，2013⁵⁾，Petersen，2008⁶⁾，Chung，2008⁷⁾，Vejchapipat，2007⁸⁾，Escobar，2006⁹⁾，Muraji，2004¹⁰⁾，Meyers，2003¹¹⁾）でメタアナリシスを行った。その結果を以下に示す。



ステロイド投与群とステロイド非投与群の比較で黄疸なし自己肝生存率については、有意水準に達していなかった ($P=0.95$)。観察研究の1編 (Meyers, 2003¹¹) のみで、益のアウトカムで有意差を認める報告があった。そのため、1編を除外して解析を行った。その結果を以下に示す。有意水準に達していなかった ($P=0.97$)。

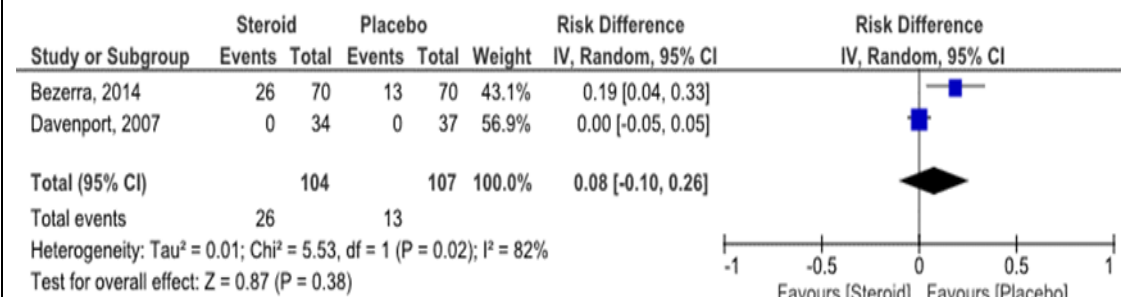


術後期間に関しては記載がなかった。

【02：ステロイドの副作用 (害)】

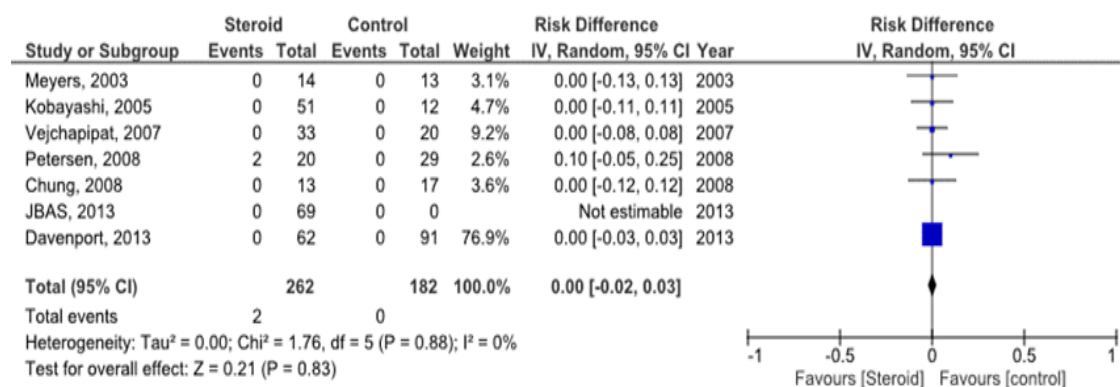
害のアウトカム (副作用) について、メタアナリスの2編 (Sarkhy 2011¹, Zhang, 2014²) では、記載がなかった。

介入研究2編 (Bezerra 2014³, Davenport, 2007⁴) でメタアナリスを行った。その結果を以下に示す。



ステロイド投与群とステロイド非投与群の比較でステロイドの副作用については、有意水準に達していなかった ($P=0.38$)。

観察研究 7 編 (Davenport, 2013⁵⁾, JBAS, 2013¹²⁾, Petersen, 2008⁶⁾, Chung, 2008⁷⁾, Vejchapipat, 2007⁸⁾, Kobayashi, 2005¹³⁾, Meyers, 2003¹¹⁾) でメタアナリスを行った。その結果を以下に示す。

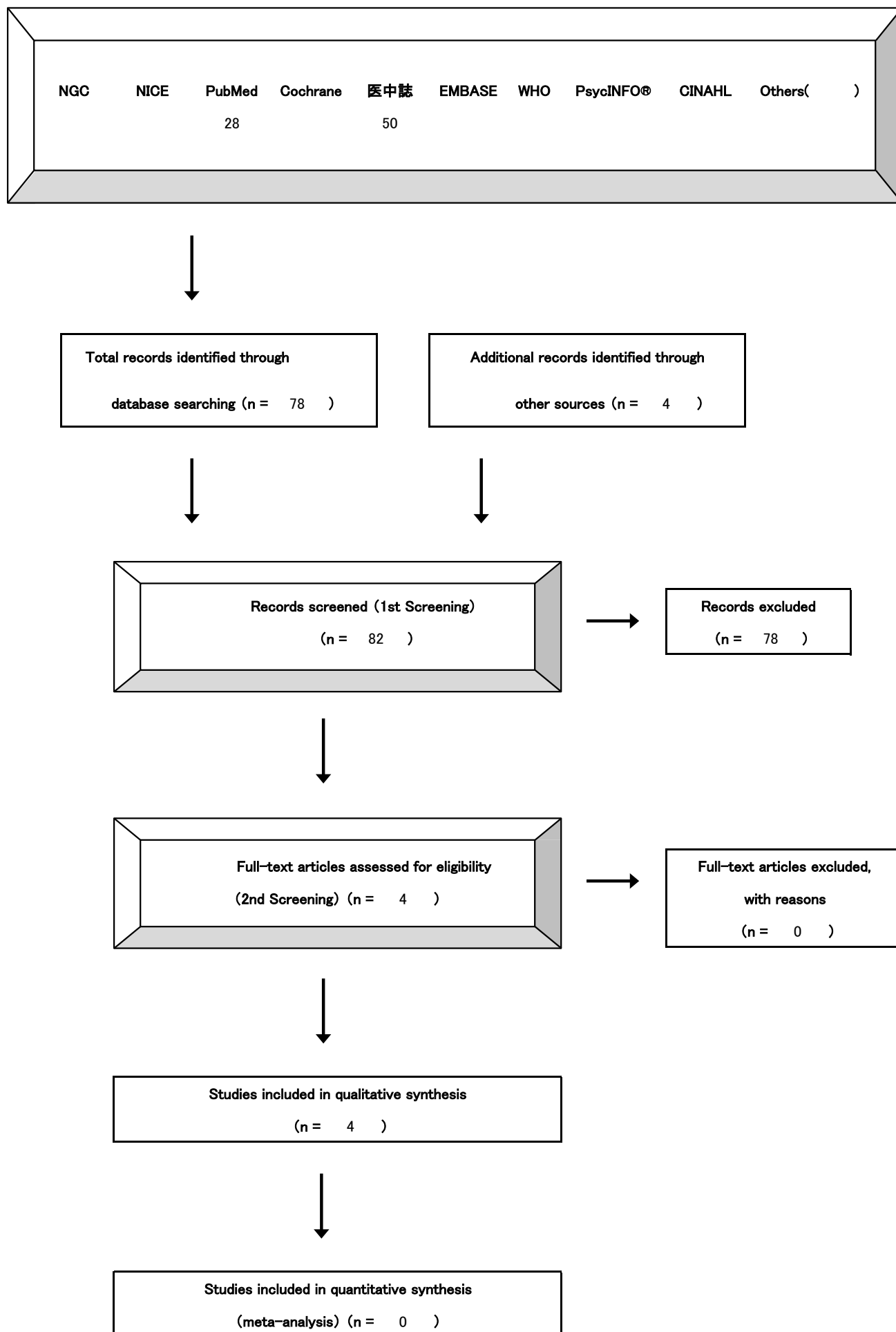


ステロイド投与群とステロイド非投与群の比較でステロイドの副作用については、有意水準に達していなかった ($P=0.83$)。

介入研究の 1 編 (Bezerra 2014³⁾) のみ、有害事象を全て記載されていた。ステロイドの副作用 (高血圧 1 例、moon face 1 例) は 1 編 (JBAS, 2013¹²⁾) で記載されていた。ステロイド群で胆管炎を 2 例認めたと 1 編 (Petersen, 2008⁶⁾) で記載されていた。他の 6 編 (Davenport, 2013⁵⁾, Davenport, 2007⁴⁾, Chung, 2008⁷⁾, Vejchapipat, 2007⁸⁾, Kobayashi, 2005¹³⁾, Meyers, 2003¹⁰⁾) ではステロイドの副作用なし、と記載されていた。

(6) CQ10 術後の抗菌薬長期静脈投与は有効か？

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	胆道閉鎖症ガイドライン
対象	BA患者
介入	抗菌薬投与2週間以上
対照	抗菌薬投与2週間以内

*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

因要上升**

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

[illegible]

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	胆道閉鎖症ガイドライン
対象	胆道閉鎖症患者
介入	抗菌薬投与2週間以上
対照	抗菌薬投与2週間以内(なし)

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
** エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体		リスク人数(アウトカム率)										効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
		研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群母	対照群分母	対照群分母						
アウトカム																	
胆管炎発症率	0																該当論文なし
抗菌薬投与の副作用	0																該当論文なし
自己肝生存率の向上	2	-2	-2	-1	-1	-1	0	101	35	35	141	64	43	OR	5	0.19, 128.79	非常に弱 ステロイド投与の影響を排除できない

コメント(該当するセルに記入)

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ		術後の抗菌薬長期静脈投与は有効か？
P	BAの術後の患者	
I	抗菌剤静注投与2週間以上	
C	抗菌薬静注投与2週間以内	
臨床的文脈		葛西術後の抗菌薬静注投与は胆管炎発症を予防し、その後の自己肝生存率に寄与する可能性がある。
O1		黄疸無し自己肝生存率の向上
非直接性のまとめ		研究対象集団の違いは認めなかった。抗菌薬の種類、CQが想定している抗菌薬の投与方法(経口薬投与群も含まれる)は一定ではなく介入の違いが認められた。観察年数は異なり、アウトカム測定に違いが認められた。まとめとして非直接性には深刻なリスクが認められた。
バイアスリスクのまとめ		採用した2つの論文について、1つ(症例対照研究)にはとても深刻なリスクが、他方(コホート研究)には深刻なリスクが認められた。
非一貫性その他のまとめ		アウトカムに関連して2論文では自己肝生存率は術後16.5年と4年までの評価となっており報告間で差を認めた。サンプル数が少なく比較で報告間でアウトカムの相違が認められた。採用した2つの論文ともに出版バイアスが存在する可能性がある。まとめとして非一貫性には深刻なリスクありと判断した。
コメント		葛西術後早期に胆管炎を発症すると、減黄不良例となることが経験的に知られている。これは自己肝生存率の低下に関連すると推測される。しかし、術後の抗菌薬静注のみに着目し、自己肝生存率の向上を検討した論文はなかった。

【4-10 SR レポートのまとめ】

CQ:術後の抗菌薬長期静脈投与は有効か？

I: 抗菌剤静注投与 2 週間以上、C: 抗菌薬静注投与 2 週間以内

O1:胆管炎発症率低下

術後の胆管炎の発症率低下を直接的に述べた文献はなかった。抗菌薬の使用方法に関しては、「胆道閉鎖症術後ステロイド投与：他施設ランダム化試験ワーキンググループ」¹²施設へのアンケート結果、いわゆるエキスパートオピニオンが存在する。葛西術の執刀前～執刀時に抗菌薬の初回投与を行う施設は 50%、手術中に投与を開始する施設も含めると全体の 75%を占めていた。最初に使用する抗菌薬はセフェム系とアミノグリコシド系の併用が 84%、セフェム系では CMZ、アミノグリコシド系では AMK が選択されることが多く、継続投与期間は 1～2 週間(75%)であった。抗菌薬の種類を 1～2 週ごとに定期的に変更している施設と、感染症(疑い)で変更している施設がそれぞれ 45%であった。静注薬の使用期間は 2 週間以内 36%、3-4 週間以内 54%であり、ほとんどが 4 週間以内に投与を終了していた(1)。

<文献>

- 1 東本恭幸, 齋藤武, 金田英秀, 古屋武史, 佐藤かおり, 岩井潤, 星野直【胆道閉鎖症 診断・治療・研究の最先端】EBM に基づいた胆管炎の抗菌薬治療..小児外科 2008; 40: 93-101

O2:抗菌薬投与の副作用

耐性菌の出現、抗菌薬使用中の真菌感染症の顕在化に関する懸念が示唆されているが(文献 No4)、抗菌薬の副作用を評価する論文はなかった。前述のごとく耐性菌出現を考慮して、抗菌薬の種類を定期的に変更している施設が 90%を占めていた(1)。

<文献>

- 1 東本恭幸, 齋藤武, 金田英秀, 古屋武史, 佐藤かおり, 岩井潤, 星野直【胆道閉鎖症 診断・治療・研究の最先端】EBM に基づいた胆管炎の抗菌薬治療..小児外科 2008; 40: 93-101

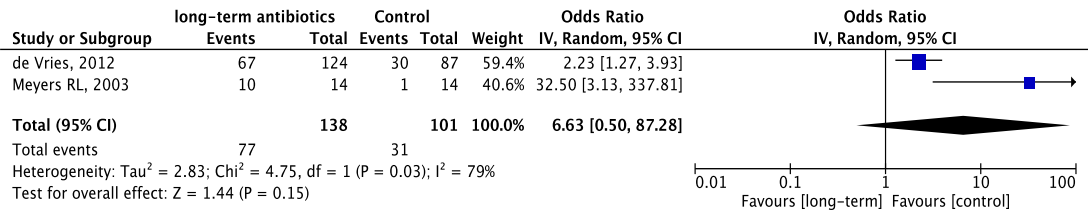
O3:黄疸無し自己肝生存率の向上

Ernest van Heurn LW らは(1)、葛西術後 6 か月以内に胆管炎を発症した 37 例とそれ以降に発症した 40 例を比較し、およそ術後 16.5 年まで追跡調査し、自己肝生存率に有意差なしと報告している(P=0.52)。ここでは術後早期の抗菌薬の有無に関しては述べられていない。

Meyers RL らは(2)、ステロイド静注+抗菌薬静注(8-12 週)+ウルソ投与群(14 例)は、ステロイドなし+抗菌薬静注(3-4 日間)+ウルソなし群に比して、有意に自己肝生存率が高いと報告している(1/14 vs. 10/14 P<0.01)。本研究は抗菌薬単独の効果を評価したものではなく、エビデンスレベルは低と考えられた。

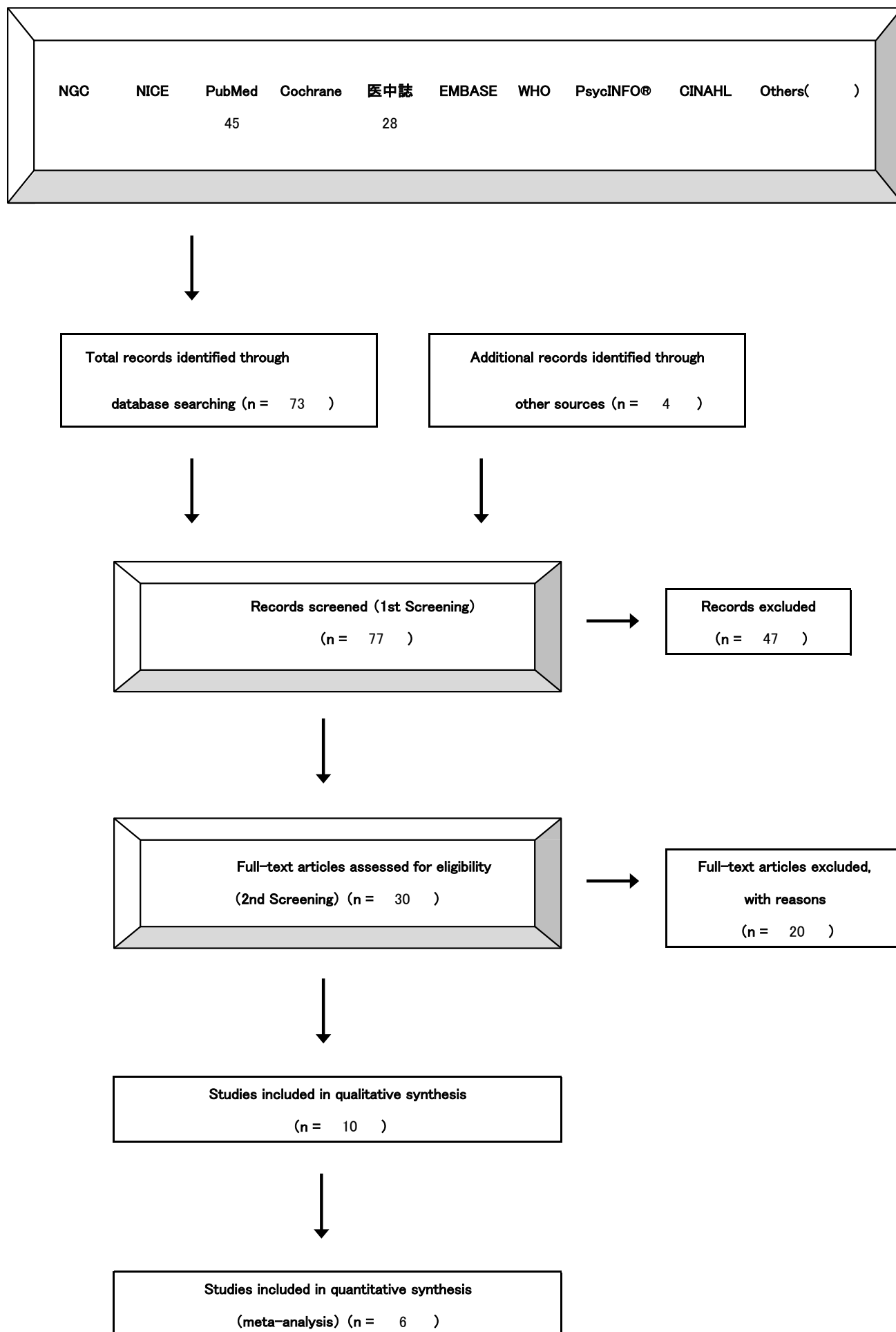
de Vries W ら(3)の研究では、抗菌薬の種類、投与期間、投与方法にかかわらず、抗菌薬の有無のみで 4-yr transplant-free survival を述べている(自己肝生存率 抗菌薬あり 54/124 (44%)、抗菌薬なし

34/87 (39%) P=0.04)。本研究では術後遠隔期の胆管炎に対する予防的抗菌薬経口内服群も含まれており、術後早期の抗菌薬静注が自己肝生存率向上への関与は明確ではなかった。



(7) CQ12 一旦黄疸消失を得た胆道閉鎖症術後患者に対する再葛西手術は有用か？

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	胆道閉鎖症診療ガイドライン
対象	胆道閉鎖症術後
介入	再手術有り
対照	再手術なし

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まともは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

アウトカム		生存																							
個別研究	バイアスリスク*																								
	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	量反応関係	効果の減弱	効果の大きさ	上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
									まとめ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	介入群分母	介入群分率	対照群分率	対照群分母	介入群分母	介入群分率			
Urahashi, 2013	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-1	100	94	94	26	24	92.3	OR	0.77	0.15, 4.04		
Sugawara, 2004	症例対照研究	0	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-1	26	23	88.5	35	32	91.4	OR	1.39	0.26, 7.52		
Inomata, 1997	症例対照研究	0	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-1	6	6	100	4	4	100			not estimated		

コメント(該当するセルに記入)

Urahashi, 2013											肝移植の症例の			移植後生存									
Sugawara, 2004				アウトカム判							肝移植の症例の			移植後生存									
Inomata, 1997				肝移植アウトカム判							肝移植の症例の												

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	胆道閉鎖症診療ガイドライン
対象	胆道閉鎖症術後
介入	黄疸消失後の再手術
対照	黄疸非消失の再手術

***バイアスリスク、非直接性**

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

天要昇上
**

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

また、 0 、 $+1$ 、 $+2$ 、 $+3$ の4段階でエピソード全体に反映させる

アウトカム		再手術後の自己肝生存					
個別研究	研究コード	バイアスリスク*					
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例バイアス	その他	その
	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	十分な交絡の調整	その他のバイアス
	Freitas, 1987	-1	0	-1	0	-1	0
	Hasagawa, 2003	-1	0	-1	0	-1	0
	Abrahim, 1991	0	-1	-1	0	-1	0
	安藤, 2008	-1	-1	-1	0	-1	0
	Tomomata, 1997	0	-1	0	0	0	0

[illegible]

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	胆道閉鎖症診療ガイドライン
対象	胆道閉鎖症術後
介入	再手術あり
対照	再手術なし

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
** エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体		リスク人数(アウトカム率)										エビデ ンスの 強さ**	重要 性***	コメント					
		研究 デザイン/ 研究数	バイ アス リスク*	非一 貫性 *	不精 確*	非直 接性 *	その他(出 版バ イア スな ど)*	上昇 要因 (観察 研究)*	対照 群分 母	対照 群分 子	(%)				介入 群分 母	介入 群分 子	(%)	効果 指標 (種 類)	効果 指標 統合 値
アウトカム	黄疸なし自己肝生存率の向上	症例 対照	-1	-1	-1	-1	-1	0	73	7	9.6	82	27	32.9	OR	6.65	2.48, 17.86	弱(C)	
	再手術による合併症	症例 対照	-1	0	-1	-1	0	0	126	2	1.6	58	6	10.3	OR	5.81	1.13, 29.92	弱(C)	
		症例 対照	-1	0	-1	-1	0	0	100	94	94	65	60	92.3	OR	1.03	0.31, 3.36	弱(C)	
	総生存率の向上	症例 対照																	

コメント(該当するセルに記入)

【4-8 定性的システマティックレビュー】

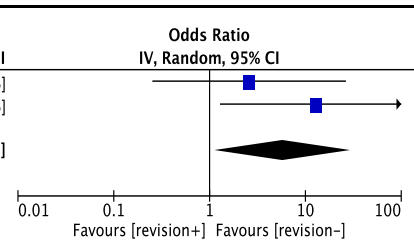
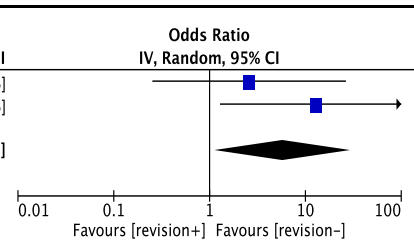
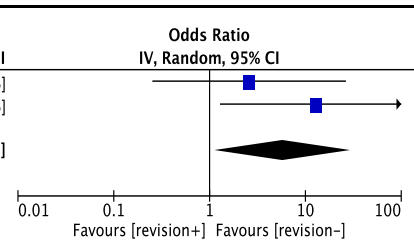
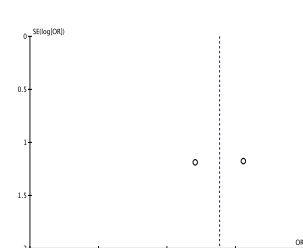
CQ	12	一旦黄疸消失を得た胆道閉鎖症術後患者に対する再葛西手術は有用か？
P	胆道閉鎖症の患者	
I	再手術	
C	再葛西手術以外(経過観察・肝移植)	
臨床的文脈		胆道閉鎖症の治療における、再手術の意義の再検討

O1	黄疸なし自己肝生存率の向上
非直接性のまとめ	非直接性は概ね許容範囲と考えられる
バイアスリスクのまとめ	多くの論文が肝移植の導入の前後にまたがった時期の症例を対象にしているので、ケアの差があると考えられる。またアウトカムの測定においても、判定時期が大きく異なるため、解釈には注意を要する。
非一貫性その他のまとめ	研究の間の非一貫性は小さいと考えられる
コメント	

O2	再手術による合併症
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	出版バイアスが存在する可能性がある。
非一貫性その他のまとめ	研究の間の非一貫性は小さいと考えられる
コメント	

O3	総生存率の向上
非直接性のまとめ	3件中、2件は肝移植の症例の検討であり、アウトカムも肝移植後の生存についての検討である。
バイアスリスクのまとめ	アウトカムの測定において、判定時期が最終フォローアップの時点と異なる論文が2件であるため、解釈には注意を要する。
非一貫性その他のまとめ	研究の間の非一貫性は小さいと考えられる
コメント	

【4-9 メタアナリシス】

CQ		一旦黄疸消失を得た胆道閉鎖症術後患者に対する再葛西手術は有用か？																																																					
P	BAの患者			I	再葛西手術																																																		
C	再葛西手術以外（経過観察・肝移植）			O	再手術による合併症																																																		
研究デザイン	症例対照研究		文献数	2	コード Urahashi, 2013 Sugawara, 2004																																																		
モデル	ランダム効果		方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																			
効果指標	オッズ比		統合値	5.81 (1.13 – 29.92) P= 0.04																																																			
Forest plot	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">revision+</th><th colspan="2">revision-</th><th rowspan="2">Weight</th><th colspan="2">Odds Ratio</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th><th>IV, Random, 95% CI</th><th>Odds Ratio IV, Random, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Sugawara, 2004</td><td>3</td><td>32</td><td>1</td><td>26</td><td>49.6%</td><td>2.59 [0.25, 26.46]</td><td rowspan="4"></td></tr><tr><td>Urahashi, 2013</td><td>3</td><td>26</td><td>1</td><td>100</td><td>50.4%</td><td>12.91 [1.28, 129.86]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td colspan="2">58</td><td colspan="2">126</td><td>100.0%</td><td>5.81 [1.13, 29.92]</td></tr><tr><td>Total events</td><td colspan="2">6</td><td colspan="2">2</td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.93, df = 1 (P = 0.34); I² = 0% Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.04)</td></tr></tbody></table>					Study or Subgroup	revision+		revision-		Weight	Odds Ratio		Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	Odds Ratio IV, Random, 95% CI	Sugawara, 2004	3	32	1	26	49.6%	2.59 [0.25, 26.46]		Urahashi, 2013	3	26	1	100	50.4%	12.91 [1.28, 129.86]	Total (95% CI)	58		126		100.0%	5.81 [1.13, 29.92]	Total events	6		2				Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.93, df = 1 (P = 0.34); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.04)						
	Study or Subgroup	revision+		revision-			Weight	Odds Ratio																																															
Events		Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	Odds Ratio IV, Random, 95% CI																																																	
Sugawara, 2004	3	32	1	26	49.6%	2.59 [0.25, 26.46]																																																	
Urahashi, 2013	3	26	1	100	50.4%	12.91 [1.28, 129.86]																																																	
Total (95% CI)	58		126		100.0%	5.81 [1.13, 29.92]																																																	
Total events	6		2																																																				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.93, df = 1 (P = 0.34); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.04)																																																							
コメント： 統合値は再手術は消化管穿孔のリスクを増加させる可能性がある。しかし、信頼区間は広く、解釈に注意を要する																																																							
Funnel plot																																																							
	コメント： 出版バイアスがある可能性がある																																																						
その他の解析					コメント：																																																		
メタリグレーション																																																							
感度分析																																																							

【4-9 メタアナリシス】

CQ		一旦黄疸消失を得た胆道閉鎖症術後患者に対する再葛西手術は有用か？																																																																		
P	BAの患者			I	再葛西手術																																																															
C	再葛西手術以外(経過観察・肝移植)			O																																																																
研究デザイン	症例対照研究	文献数	3	コード																																																																
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																	
効果指標	オッズ比	統合値	1.03 (0.31 – 3.36) P= 0.96																																																																	
Forest plot	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">revision+</th><th colspan="2">revision-</th><th rowspan="2">Weight</th><th rowspan="2">Odds Ratio IV, Random, 95% CI</th><th rowspan="2">Odds Ratio IV, Random, 95% CI</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th></tr></thead><tbody><tr><td>Inomata, 1997</td><td>4</td><td>4</td><td>13</td><td>13</td><td></td><td>Not estimable</td><td rowspan="4"></td></tr><tr><td>Sugawara, 2004</td><td>32</td><td>35</td><td>23</td><td>26</td><td>49.2%</td><td>1.39 [0.26, 7.52]</td></tr><tr><td>Urahashi, 2013</td><td>24</td><td>26</td><td>94</td><td>100</td><td>50.8%</td><td>0.77 [0.15, 4.04]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td colspan="2">65</td><td colspan="2">139</td><td>100.0%</td><td>1.03 [0.31, 3.36]</td></tr><tr><td>Total events</td><td colspan="2">60</td><td colspan="2">130</td><td colspan="3"></td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.24, df = 1 (P = 0.62); I² = 0%</td></tr><tr><td colspan="7">Test for overall effect: Z = 0.05 (P = 0.96)</td></tr></tbody></table>					Study or Subgroup	revision+		revision-		Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI	Odds Ratio IV, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Inomata, 1997	4	4	13	13		Not estimable		Sugawara, 2004	32	35	23	26	49.2%	1.39 [0.26, 7.52]	Urahashi, 2013	24	26	94	100	50.8%	0.77 [0.15, 4.04]	Total (95% CI)	65		139		100.0%	1.03 [0.31, 3.36]	Total events	60		130					Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.24, df = 1 (P = 0.62); I ² = 0%							Test for overall effect: Z = 0.05 (P = 0.96)						
Study or Subgroup	revision+		revision-		Weight		Odds Ratio IV, Random, 95% CI	Odds Ratio IV, Random, 95% CI																																																												
	Events	Total	Events	Total																																																																
Inomata, 1997	4	4	13	13		Not estimable																																																														
Sugawara, 2004	32	35	23	26	49.2%	1.39 [0.26, 7.52]																																																														
Urahashi, 2013	24	26	94	100	50.8%	0.77 [0.15, 4.04]																																																														
Total (95% CI)	65		139		100.0%	1.03 [0.31, 3.36]																																																														
Total events	60		130																																																																	
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.24, df = 1 (P = 0.62); I ² = 0%																																																																				
Test for overall effect: Z = 0.05 (P = 0.96)																																																																				
	コメント： 再手術は肝移植を含めた総生存率には影響を与えない。すなわち、肝移植の成績悪化には影響を与えてないと考えられる																																																																			
Funnel plot																																																																				
	コメント： 出版バイアスは認められない																																																																			
その他の解析					コメント：																																																															
メタリグレーション																																																																				
感度分析																																																																				

【4-9 メタアナリシス】

CQ		一旦黄疸消失を得た胆道閉鎖症術後患者に対する再葛西手術は有用か？																																																															
P	BAの患者			I	一旦黄疸消失を得た症例への再葛西手術																																																												
C	非黄疸消失症例への再葛西手術			O	黄疸なし自己肝生存																																																												
研究デザイン	症例対照研究		文献数	5	コード Freitas, 1987 Hasegawa, 2003 Ibrahim, 1991 安藤, 2008 Inomata, 1997																																																												
モデル	ランダム効果		方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																													
効果指標	オッズ比		統合値	6.65 (2.48 - 17.86) P= 0.0002																																																													
Forest plot	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">JF before revision</th><th colspan="2">non-JF before revision</th><th rowspan="2">Weight</th><th rowspan="2">Odds Ratio IV, Random, 95% CI</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th></tr></thead><tbody><tr><td>Freitas, 1987</td><td>5</td><td>8</td><td>1</td><td>10</td><td>15.4%</td><td>15.00 [1.21, 185.20]</td></tr><tr><td>Hasegawa, 2003</td><td>2</td><td>4</td><td>3</td><td>21</td><td>18.3%</td><td>6.00 [0.60, 60.44]</td></tr><tr><td>Ibrahim, 1991</td><td>9</td><td>21</td><td>3</td><td>28</td><td>44.7%</td><td>6.25 [1.43, 27.37]</td></tr><tr><td>Inomata, 1997</td><td>5</td><td>21</td><td>0</td><td>6</td><td>10.6%</td><td>4.33 [0.21, 90.05]</td></tr><tr><td>安藤, 2008</td><td>6</td><td>28</td><td>0</td><td>8</td><td>11.0%</td><td>4.91 [0.25, 96.95]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>82</td><td></td><td>73</td><td>100.0%</td><td>6.65 [2.48, 17.86]</td></tr><tr><td>Total events</td><td>27</td><td></td><td>7</td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.53, df = 4 (P = 0.97); I² = 0% Test for overall effect: Z = 3.76 (P = 0.0002)</p>					Study or Subgroup	JF before revision		non-JF before revision		Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Freitas, 1987	5	8	1	10	15.4%	15.00 [1.21, 185.20]	Hasegawa, 2003	2	4	3	21	18.3%	6.00 [0.60, 60.44]	Ibrahim, 1991	9	21	3	28	44.7%	6.25 [1.43, 27.37]	Inomata, 1997	5	21	0	6	10.6%	4.33 [0.21, 90.05]	安藤, 2008	6	28	0	8	11.0%	4.91 [0.25, 96.95]	Total (95% CI)		82		73	100.0%	6.65 [2.48, 17.86]	Total events	27		7			
Study or Subgroup	JF before revision		non-JF before revision		Weight		Odds Ratio IV, Random, 95% CI																																																										
	Events	Total	Events	Total																																																													
Freitas, 1987	5	8	1	10	15.4%	15.00 [1.21, 185.20]																																																											
Hasegawa, 2003	2	4	3	21	18.3%	6.00 [0.60, 60.44]																																																											
Ibrahim, 1991	9	21	3	28	44.7%	6.25 [1.43, 27.37]																																																											
Inomata, 1997	5	21	0	6	10.6%	4.33 [0.21, 90.05]																																																											
安藤, 2008	6	28	0	8	11.0%	4.91 [0.25, 96.95]																																																											
Total (95% CI)		82		73	100.0%	6.65 [2.48, 17.86]																																																											
Total events	27		7																																																														
	コメント： 統合値は統計学的有意差をもって再手術は黄疸なし自己肝生存を向上させる可能性がある。																																																																
Funnel plot																																																																	
	コメント： 出版バイアスがあると考えられる																																																																
その他の解析					コメント：																																																												
メタリグレーション																																																																	
感度分析																																																																	

【4-10 SR レポートのまとめ】

CQ12：一旦黄疸消失を得た胆道閉鎖症術後患者に対する再葛西手術は有用か？

P：胆道閉鎖症の患者

I：再手術

C：再度手術以外（経過観察・肝移植）

O1：黄疸なし自己肝生存率の向上（益）

O2：再手術による合併症（害）

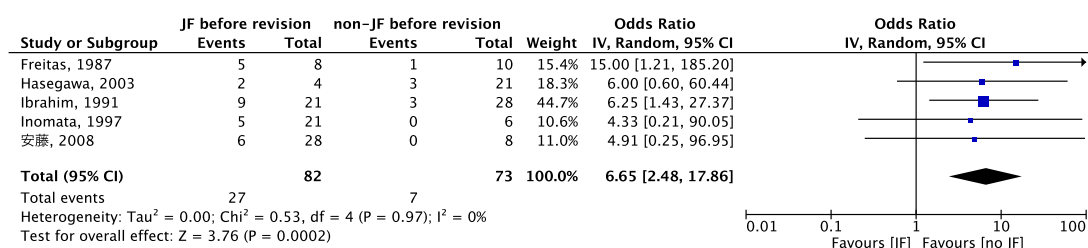
O3：総生存率の向上（益）

【文献検索とスクリーニング】

胆道閉鎖症に対する再葛西手術に関して、そのうち（全般検索 73 編＋個別検索 4 編）が 1 次スクリーニングの対象となった。そのうち 30 編の文献が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に 10 編の文献が基準を満たし^{1)~10)}、すべて観察研究であった。再葛西手術施行と再葛西手術以外で比較検討した介入研究は認められなかった。観察研究では再手術の有無で比較検討した症例対照研究ないしはそれに類似した研究が認められた。

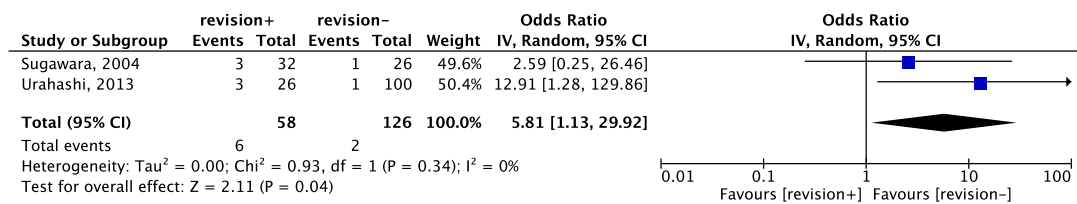
【O1：黄疸なし自己肝生存率の向上（益）】

黄疸なし自己肝生存率の向上については 5 件の黄疸消失後の再発黄疸に対する再手術か非消失例に対する再手術という症例対照研究を認めた^{2-5), 8)}。これらでメタ解析を行うことができた。その結果はオッズ比 6.65 [2.48, 17.86] と、「一旦黄疸消失を得た」という適応の限定により効果があることが示唆された。（エビデンスの強さ (C)）



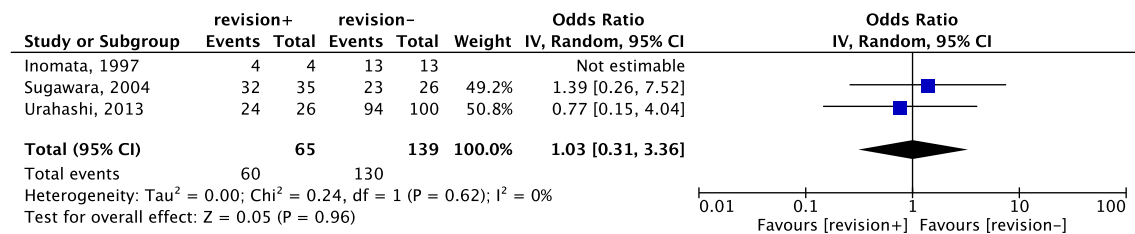
【O2：再手術による合併症（害）】

再手術による合併症については、再手術そのものを実施した際の比較検討論文は認められなかった。しかし、再手術の有無と肝移植時の合併症についての検討が症例対照研究で 2 件認められた⁶⁻⁷⁾。これらのメタ解析からはオッズ比 5.81 [1.13, 29.92] で、腸管穿孔の頻度が高いことが示された。（エビデンスの強さ (C)）



【03: 総生存率の向上 (益)】

アウトカム3: 総生存率の向上では再手術後の肝移植の成績についての研究が2件と胆道閉鎖症の診療全体の中での成績について述べられた研究1件が該当した⁵⁻⁷⁾。この3件についてのメタ解析を実施したところ、オッズ比 1.03 [0.31, 3.36] で再手術の有無は総生存率には影響を与えていない可能性が示唆された。(エビデンスの強さ(C))



再葛西手術に関する後方視的研究のうち、比較的症例数の多いものが5論文^{1-2), 8-10)}あった。再葛西手術後の黄疸消失率は31-55.6%であった。再葛西手術の適応については、初回手術後胆汁流出が突然停止した症例の黄疸消失率が50%と高い傾向を示したとする報告(佐伯1997⁹⁾)、初回手術後に黄疸の減少傾向がみられた例またはいったんは減黄していたが再上昇した例が望ましいとする報告(安藤2008⁸⁾)があり、すでに初回術後いったん良好な胆汁排泄を認め、突然胆汁排泄の途絶をきたした場合がよい適応であるとのコンセンサスに達している(Nio2013¹⁾)。再手術の時期については、初回手術後6か月以内が良好(Freitas1987²⁾)、初回手術後1年未満が良好(西1997¹⁰⁾)、胆汁排泄停止後15日以内に行うと有意に黄疸が消失する(佐伯1997⁹⁾)との報告があった。

合併症については、上記のうち1論文で大きな合併症はなかったと報告されている(安藤2008⁸⁾)。

再葛西手術後自己肝生存率の向上および総生存率の向上についての介入研究および観察研究はないものの、再葛西手術の適応を限定し早期の肝移植を可能にすることで、総生存率の上昇につながっている可能性があるとの報告があった(Nio2013¹⁾)。

【参考文献】

1. Nio M, Sasaki H, Tanaka H, et al. Redo surgery for biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 2013;29(10):989-93.
2. Freitas L, Gauthier F, Valayer. Second operation for repair of biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1987; 22(9):857-60.
3. Hasegawa T, Kimura T, Sasaki T, et al. Indication for redo hepatic portoenterostomy

- for insufficient bile drainage in biliary atresia: re-evaluation in the era of liver transplantation. *Pediatr Surg Int.* 2003; 19: 256-259.
4. Ibrahim M, Miyano T, Ohi R, et al. Indications and results of reoperation for biliary atresia. In: Ohi R (ed) *Biliary atresia*. Icom Associates Inc, Tokyo, pp 96-100.
 5. Inomata Y, Oike F, Okamoto S, et al. Impact of the development of a liver transplantation program on the treatment of biliary atresia in an institution in Japan. *J Pediatr Surg.* 1997; 32(8): 1201-05.
 6. Urahashi T, Ihara Y, Sanada Y, et al. Effect of repeat Kasai hepatic portoenterostomy on pediatric live-donor liver graft for biliary atresia. *Experimental and Clinical transplantation.* 2013; 3: 259-63.
 7. Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, et al. Impact of previous multiple portoenterostomies on living donor liver transplantation for biliary atresia. *Hepato-Gastroenterology.* 2004; 51: 192-4.
 8. 安藤久實、金子健一郎、小野靖之. 2008 胆道閉鎖症 診断・治療・研究の最先端 肝移植時代における肝門部再採掘術の意義(原著論文/特集). *小児外科* 2008; 40(1): 119-122.
 9. 佐伯 守洋, 中野 美和子, 黒田 達夫. 1997 胆道閉鎖症 肝門部腸吻合術の再手術 胆道閉鎖症再手術症例の検討 *小児外科* 1997; 29(7): 972-976.
 10. 西寿治, 山本弘, 檜村統子. 1997 胆道閉鎖症 肝門部腸吻合術の再手術 胆道閉鎖症再手術の時期. *小児外科* 1997; 29(7): 928-933.

第9章 外部評価 資料

①京都大学大学院医学系研究科

社会健康医学系専攻健康情報学分野

中山 健夫 先生

このたびは貴ガイドラインを評価させて頂く機会を頂き、ありがとうございました。

困難な臨床課題に対して、多くの専門家が参画されて作成された素晴らしい診療ガイドラインとされます。統括委員会、ガイドライン作成委員会、システマティックレビュー担当を分けて組織運営をされ、スコープ作成、ガイドライン総体、益と害など、Minds2014 方式に準拠して作成されたモデル的な取り組みと存じます。関係者のご尽力に深く敬意を表するものです。

診療ガイドライン評価に広く利用されている AGREEII に沿って評価した結果を次ページに添付いたします。以下、その他で気づいた点を申し述べます(私の見落としによる指摘であれば、どうぞご容赦ください)。

1. 「重要・重大とされるアウトカム」をどのように決め、どのように扱われたか、もう少し記述があればよいと感じた。

ご指摘を有り難うございます。ご指摘下さった点を考慮して以下の通りの記述を追加しました。

(P16) ガイドライン統括委員会が中心となり 2014 年 2 月よりスコープの作成に着手して、同年 5 月 11 日にスコープを策定した。

策定されたスコープをもとに同年 7 月までにガイドライン作成グループにより各分野の CQ 案が策定された。

CQ を作成する際には重要臨床課題から P (patients: 介入対象) ,I (interventions: 検討する介入) /C (comparisons: 比較検討の介入), O (outcomes: アウトカム(転帰事象))を抽出した。このときに抽出されたアウトカムについてはガイドライン作成グループの担当者により相対的な重要性を評価して、システマティックレビューを行う際に検索対象とする「重要・重大とされるアウトカム」を選定した。

この策定された CQ 案によるプレ検索を実施した。2014 年 10 月から 2015 年 2 月までの第 1 回から第 3 回のシステマティックレビューミーティングを中心にプレ検索されたレビューの結果を踏まえて、2015 年 2 月から 5 月にかけてガイドライン作成グループによる CQ の改定作業が行われて CQ の確定を見た。

(下線の文章が今回追記した文章)

2. 合意形成を行った Delphi パネルの構成と実際の運営について、もう少し記述があればよいと感じた。例えば、参加者は何人で、どれくらいの時間を要したか等。

→ご指摘を有り難うございます。ご指摘下さった点を考慮して以下の通りの記述に変更いた

しました。

(P17)2015 年 10 月 12 日 10 時から 17 時の日程で開催された第 2 回ガイドライン作成グループ会議により、推奨文、推奨度、エビデンスの強さなどを Delphi 法により決定した。この第 2 回ガイドライン作成グループ会議は 36 名のガイドライン作成グループの構成メンバーのうちの 32 名と吉田雅博統括委員の計 33 名が参加して行われた。

(下線の文章が今回追記した文章)

3. P19 最終化「あらかじめ組織した外部評価委員会よりなされる」の意味が不明瞭。「あらかじめ組織した」は必要か。また最終化は、外部評価委員会が行うものではなく、外部評価委員会のコメントに対応して、作成主体が最終化するものとする。

→ご指摘を有り難うございます。ご指摘下さった点を考慮して以下の通りの記述に変更いたしました。

(P17)パブリックコメントに寄せられたご意見について、本診療ガイドライン作成グループにおいて内容を吟味した後に、回答をした。その他、外部評価委員による外部評価を受けた後に改訂を行い、最終的に作成主体としての最終化を行った。(2016 年 12 月 12 日から 2017 年 1 月 31 日)

(P21)外部評価は外部評価委員によりなされる。

具体的には平成 27 年 11 月 7 日に開催された第 42 回日本胆道閉鎖症研究会の特別企画のなかでそれまでの進捗状況を逐次報告し、コメントを求めた。また平成 28 年 9 月 15 日から 1 ヶ月にわたって日本胆道閉鎖症研究会ホームページにてコメントを求めた。

さらに 14 ページに記した外部評価委員の評価を考慮して最終的に作成主体としての最終化を行った。

4. 「推奨の強さ」に付記されている「一致率」について、もう少し説明が必要と思われる。担当者の作成した推奨文・推奨度の素案に対して、パネルが賛成した割合ということか。

→「一致率」はご推察下さった通りの意味です。この部分について以下のような記載を推奨の強さの記載方法の部分に追加いたしました。

(P21)一致率:前記の推奨作成に際して開催された第 2 回ガイドライン作成グループ会議での Delphi 法により、担当者の作成した推奨文・推奨度の素案に対して、パネルが賛成した割合を「一致率」と定義して、推奨の強さに付記した。

5. P19 患者の価値観や好みという記載があるが、patient preference を「(患者の)好み・嗜好」とすることに患者さんが懸念されたことがあった。別案として「意向・希望」があるので、検討いただきたい。

→ご指摘を有り難うございます。「好み」の部分をご提案下さった「意向・希望」と変更いたしました。

6. 「エビデンスレベル」「エビデンスの強さ」の言葉が混在しているところがある。本ガイドラインでは「エビデンスの強さ」に統一するのが良いと思われる。

→ご指摘の通りの修正を行いました。

7. AGREEII に沿った評価結果

観点	項目	AGREE-II 得点	コメント
ドメイン1 対象と目的	1. ガイドライン全体の目的が具体的に記載されている。	7	
	2. ガイドラインが取り扱う健康上の課題が具体的に記載されている。	7	
	3. ガイドラインの適用が想定される対象集団(患者、一般市民など)が具体的に記載されている。	7	
ドメイン2 利害関係者の参加	4. ガイドライン作成グループには、関係する全ての専門家グループの代表者が加わっている。	6	
	5. 対象集団(患者、一般市民など)の考えや意向・希望が考慮されている。	2	患者ご家族との協働は明確には読み取れませんでした。患者会の方が外部評価委員として参加されていますが、本ガイドラインについてどのように情報提供・説明をされて、どのようなご意見を頂けたかが不明です。そのやり取りも含められればベターと感じました。
	6. ガイドラインの利用者が明確に定義されている。	7	
ドメイン3 作成の厳格さ	7. エビデンスを検索するために系統的な方法が用いられている。	7	
	8. エビデンスの選択基準が明確に記載されている。	7	
	9. エビデンス総体(body of evidence)の強固さと限界が明確に記載されている。	4	Minds診療ガイドライン作成マニュアルV1.1の手法に準拠とありますが、もう少し具体的な記載があればベター。バイアスリスク、非直接性、一貫性、非精確性、出版バイアスの可能性などの評価がされたのでしょうか。
	10. 推奨文を作成する方法が明確に記載されている。	6	
	11. 推奨文の作成にあたって、健康上の利益、副作用、リスクが考慮されている。	6	
	12. 推奨文とそれを支持するエビデンスとの対応関係が明確である。	6	
	13. ガイドラインの公表に先立って、専門家による外部評価がなされている。	7	外部委員のコメントへの対応も可能な範囲で掲載されることを期待します。
	14. ガイドラインの改訂手続きが示されている。	7	
ドメイン4 明確さ	15. 推奨が具体的であり、曖昧でない。	6	一般的に「弱い推奨・提案する」の解釈は難しいところですが、今後は、どのような条件が備われば推奨できるのか(conditional recommendation)という視点もご検討頂ければと思います。
	16. 患者の状態や健康上の問題に応じて、他の選択肢が明確に示されている。	5	
	17. どれが重要な推奨が容易に分かる。	5	冒頭のガイドラインサマリーで推奨度(1・2)の記載があればベター。
ドメイン5 適用可能性	18. ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因が記載されている。	5	推奨の実施に必要なリソース(人員、物資、設備など)が記載できれば、今後組織的に取り組むべき課題が明らかになり、政策提案にもつながる可能性があります。個々のCQで書く必要は無いですが、適切であれば独立に1項設けても良いかもしれません。
	19. どのように推奨を適用するかについての助言・ツールを提供している。	6	フローチャートは有用と思われます。
	20. 推奨の適用にあたり、関係するリソースへの影響が考慮されている。	5	Q18と同様。
	21. ガイドラインにモニタリングや監査のための基準が示されている。	5	難しい点ですが、Quality Indicator的な指標が提示できればベター。
ドメイン6 独立性	22. 資金源によりガイドラインの内容が影響されていない。	6	資金源として記載されている厚生労働科学研究は年度も付記を。
	23. ガイドライン作成グループメンバーの利益相反が記載され、適切な対応がなされている。	4	全員本ガイドラインに関して該当なしとの判断と記載されていますが、COI管理を担当したのは研究班内でしょうか、日本胆道閉鎖症研究会でしょうか。日本胆道閉鎖症研究会は独自の開示基準があるのでしょうか。日本医学会のCOIマネジメントポリシーに準拠されたのでしょうか。
全 体 評 価		6	

②大阪大学名誉教授

大阪府立母子保健総合医療センター名誉総長

福澤 正洋 先生

1. 胆道閉鎖症に対する診断、治療、合併症、予後に関して、論文的根拠に基づき適切に解説が為されている。
2. 各 CQ に対する推奨文、推奨の強さ、エビデンスの強さについても適切に記載されている。
3. 希少疾患のためエビデンスレベルは低いが、現在のガイドラインとして適切に推奨文が記載されている。今後の臨床研究によりエビデンスレベルの向上を期待したい。
4. 本ガイドラインは胆道閉鎖症の治療成績の向上に寄与することを確信するものであり、早期の公開を期待する。

→包括的なご評価を下さり、有り難うございます。

③順天堂大学大学院プロバイオティクス研究講座

山城 雄一郎 先生

1. CQ9:術後のステロイド投与は有効か？ について

項目【推奨文の作成】(p107)のなか「ステロイドの投与についての推奨を本ガイドラインでは確定できない」とあるが、「エビデンスの強さ:B」とあるのは記載の間違いか。

→エビデンスレベルはあくまで収集されたエビデンスの強さを、予め設定した方法で決定したものです。一方で推奨度はエビデンスの強さを含めた益と害のバランスを考慮して決定されています。従って、ご指摘の部分については、記載通りです。

2. CQ10:抗菌薬長期静脈投与は有用か？ について

・推奨の強さ「2」:弱く推奨する

・エビデンスの強さ:D

・項目【推奨文の作成】(p110~111):「抗菌薬投与による害の報告が少ない点を考慮し、術後2~4週間の静脈内抗菌薬投与と、それに続く経口抗菌薬投与を行う事を提案する」とある。この点について以下考えを述べる。

- 予防的な抗菌薬の投与は腸内細菌の悪玉菌を増やし、善玉菌を減らして腸内細菌数の乱れ(dysbiosis)を生じ、その結果腸管免疫の発達を障害し易感染性を招く¹⁾。
- 更に腸内細菌、食事と密接に関係する短鎖脂肪酸(酪酸、酢酸プロビオン酸等)の更正異常を招き、免疫能(TregCellsの未熟、大腸菌の易感染性等)そして代謝の異常をも成長過程で招き、肥満(2型糖尿病を含む)生活習慣病のリスクを高める²⁾。
- 悪玉菌は二次胆汁酸を増加させ、肝性脳症の発症を来す³⁾。

これら最近の腸内細菌に関する治験のエビデンスを考慮してガイドラインに反映させるべきと考える。なお胆管系を含む腹腔内手術は菌血症(敗血症のハイリスク)を生じることが判明していることも成人⁴⁾そして小児⁵⁾でも確認され、ビフィズス菌の手術前から手術後2週間(計4週間)の投与が菌血症を劇的に減少させることが確認されている。

更に腸内細菌叢も善玉菌と悪玉菌のバランスも改善されるので、上記抗菌薬投与で胆管炎等の胆道閉鎖症術後感染を予防する考えを再考慮すべきと考える。

→最新のエビデンスの御提示を含めたご評価を下さり有り難うございます。

今回の診療ガイドラインで収集したエビデンスはシステマティックレビューを実施した時点でのエビデンスの収集に止まっているので、2015年以降のエビデンスは反映されておりません。ご指摘下さったエビデンスを元にした知見については、次回のガイドライン改定で反映させて頂きたいと存じます。

3. CQ11:術後 UDCA 投与は有用か？ について

推奨の強さ「2」:弱く推奨する

エビデンスの強さ:D

とあるが、胆汁酸は近年の研究で、単に脂肪吸収に関する役割だけでなく種々の役割(例: インスリンを含む代謝機能、骨髄機能等)が明らかになってきている。⁶⁾⁷⁾

UDCA の従来より知られている機能(ガイドライン p113 下 3 行: 黄疸無し自己肝生存率の向上についての評価は無かったが、UDCA は胆汁酸分泌促進、吸収障害改善、肝細胞保護などの益が期待でき、重篤な害の報告も無いことから、胆道閉鎖症術後症例への投与が推奨される)以外に、上記機能も含めた機能も考慮して投与を行う必要がある。

→最新のエビデンスの御提示を含めたご評価を下さり有り難うございます。

ご指摘下さったエビデンスを元にした知見については、次回のガイドライン改定で反映させて頂きたいと存じます。

4. 上記 2.3 に関し、胆道閉鎖症患者の長期生存例が確実に増加している事を踏まえ、術後成人患者が健常人と QOL で遜色ない障害を遅れるような対策も不可欠の時代になったと認識すべきと考えることから、上記コメントを述べた。

参考文献

- 1) The microbiome in early life: implications for health outcomes. Nat Med. 2016 Jul 7;22(7):713–22.
- 2) Yuichiro Yamamshiro, Ravinder Nagpal, Satoru Nagata. Metabolic disease: obesity, malnutrition, and intestinal microbiota. J Pediatr Biochem 2015;5:65–70.
- 3) Bajaj JS, Betrapally NS, Hylemon PB, et al. Salivary microbiota reflects changes in gut microbiota in cirrhosis with hepatic encephalopathy. Hepatology. 2015
- 4) Mizuno T, Yokoyama Y, Nishio H, et al. Intraoperative bacterial translocation detected by bacterium-specific ribosomal rna-targeted reverse-transcriptase polymerase chain reaction for the mesenteric lymph node strongly predicts postoperative infectious complications after major hepatectomy for biliary malignancies. Ann Surg. 2010 Dec;252(6):1013–9
- 5) Takaharu Okazaki, Takashi Asahara, Atsushi Yamataka, et al. Intestinal Microbiota in Pediatric Surgical Cases Administered *Bifidobacterium Breve*: A Randomized Controlled Trial. JPGN 2016;63:46–50
- 6) Thomas C, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. Cell Metab. 2009 Sep;10(3):167–77
- 7) Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB, et al. Bile acids and the gut microbiome. Curr Opin Gastroenterol. 2014 May; 30(3):332–8

④胆道閉鎖症の子どもを守る会 代表

竹内 公一 様

1. 早期発見の普及啓発について

カラーカードの4番についてCQ2にあるように当会の中でもわかりづらいとの意見があるので改善の余地があるのではないかと。

→ご指摘の通り便色カード4番についてはガイドライン作成の過程でも大いに議論されました。今回の作成過程とご指摘の点を踏まえて次回の改訂で対応を考慮いたします。

2. USBAについて

沖縄や長崎では実施され、また有効性についての論文も出されている。今後カラーカードとの併用でより確実に診断が可能かと思われるので、CQの設定が望まれる。

→CQ設定についてのご指摘を有り難うございます。次回の改訂の際に対応を考慮させて頂きたいと存じます。

3. 普及啓発について

産科、小児科医師の理解を進めることが必要に思う。

→今回のガイドライン作成によりご指摘の点についての活動の一助になることを期待しております。

4. CQ24 肝移植時期について

移植時期について施設による見解の違いもあり相談をしばしば受ける。患者の状態で判断するということだが、どのような状態が移植の適応かデータの目安はできないものか。研究を望む。

→今回のガイドライン作成においても大いに議論の対象となりました。今後の対応が必要な点と認識しております。

5. 移行期の治療について

施設によっては成人後転院を勧められるという相談を受ける。移行期の治療について、成人の胆管膵外科等との連携についてCQの設定ができないものか。

→CQ設定についてのご指摘を有り難うございます。次回の改訂の際に対応を考慮させて頂きたいと存じます。

6. 診療ガイドラインとは異なるが、原因究明について日本胆道閉鎖症研究会としての研究体制はできないものか。

→包括的なご指摘を有り難うございます。研究会として対応を考慮させて頂きます。

厚生労働科学研究 仁尾班

採択課題名
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)

先行研究

Alagille症候群など遺伝性胆汁うっ滞性疾患の
診断ガイドライン作成、実態調査並びに生体
資料のバンク化
研究代表者 須磨崎 亮 教授
(H22-難治・一般-163)

研究成果

- Alagille症候群の全国調査による実態把握
- 小児胆汁うっ滞性疾患に関する分担研究
- 診療支援サイト「乳児黄疸ネット」



乳児黄疸ネット



先行研究

新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の総括的な診断・
治療に関する研究
研究代表者 松井 陽 教授
(H22-難治・一般-064)

研究成果

- 新版便色カードを用いた胆道閉鎖症のスクリーニングシステム開発
- 小児胆汁うっ滞性疾患に関する記述疫学研究
- 平成24年度から開始された全国的規模のスクリーニングシステムの確立

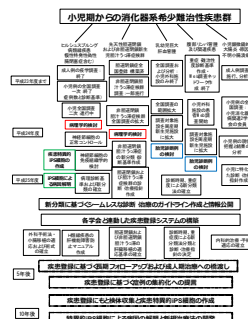


先行研究

小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成

研究代表者 田口 智章 教授
(H24-難治等(難)-一般-037)

研究概要 (H24-難治等(難)-一般-037)



消化器系の希少難治性疾患群に関する以下の研究

- 全国の症例を集積・分析
- 分類、診断基準、治療方針策定
- 学会と連携した登録制度を発足
- 長期フォローアップが可能な体制を構築

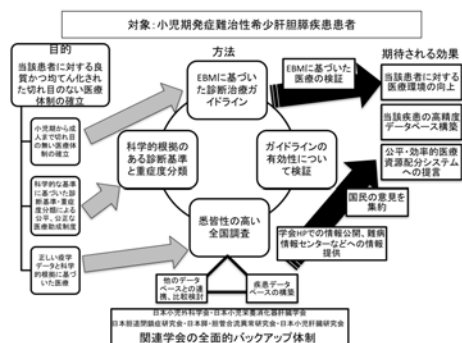
小児期発症の希少難治性肝胆脾疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究 (H26-難治等(難)-一般-082)

- 研究目的
 - 小児期発症難治性希少肝胆脾疾患の医療水準向上を目指し、科学的根拠と合意に基づいた診断基準・重症度分類を包含する診療ガイドライン作成

小児期発症の希少難治性肝胆脾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)

- 対象疾患
 - 胆道閉鎖症
 - 先天性胆道拡張症
 - アラジール症候群
 - 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC)
 - 遺伝性肝炎
 - 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
 - 新生児ヘモクロマトーシス
 - 先天性高インスリン血症

作業工程



研究計画 (全体)

1. 各疾患の大規模全国疫学調査を実施して発生状況、治療内容を把握する。
2. 診断基準・重症度分類を策定し、科学的根拠に基づいた診断治療ガイドラインを作成する。
3. 策定された基準の妥当性について検討する。
4. 疾患横断的に、病理学的検討、本邦の実情に適合した肝移植適応ガイドライン作成、疾患別年次症例登録システム構築を行う。

診断基準

- 全ての疾患で作成
 - 胆道閉鎖症
 - 先天性胆道拡張症
 - アラジール症候群
 - 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）
 - 遺伝性肝炎
 - 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
 - 新生児ヘモクロマトーシス
 - 先天性高インスリン血症

重症度分類

- 下記疾患で作成
 - 胆道閉鎖症
 - 先天性胆道拡張症
 - アラジール症候群
 - 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）
 - 遺伝性肝炎
 - 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
 - 新生児ヘモクロマトーシス
 - 先天性高インスリン血症

胆道閉鎖症の重症度分類

- 軽快者：胆道閉鎖症に起因する症状・所見がなく、治療を必要としない状態
- 重症度1：胆道閉鎖症に起因する症状・所見があり治療を要するが、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態
- 重症度2：胆道閉鎖症に起因する症状・所見のため、治療を要し、これによる身体活動の制限や介護を要する状態であるが、病状が可逆的またはその進行が緩やかで肝移植を急ぐ必要がない状態
- 重症度3：胆道閉鎖症に起因する症状・所見、もしくは著しくQOL低下を来す続発症により生命に危険が及んでいる状態、または早期に肝移植が必要な状態

指定難病の重症度分類より

胆道閉鎖症の重症度分類

因子/重症度	軽快者	重症度1	重症度2	重症度3
胆汁うっ滞	-	1+	2+	3+
胆道感染	-	1+	2+	3+
門脈圧亢進症	-	1+	2+	3+
身体活動制限	-	1+	2+	3+
関連病態	-	1+	2+	3+
肝機能障害	-	1+	2+	3+

- 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する。
- 胆汁うっ滞については、あれば重症度1以上。重症度2以上かどうかは他の5項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在は必要としない。

指定難病の重症度分類より

診療ガイドライン

- 下記疾患で作成
 - 胆道閉鎖症
 - 先天性胆道拡張症
 - アラジール症候群
 - 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）
 - 遺伝性肝炎
 - 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
 - 新生児ヘモクロマトーシス
 - 先天性高インスリン血症

診療ガイドライン作成について

- Mindsの手引きに従った作成が望ましい
- 稀少疾患の中でも発生頻度の差により、大規模な臨床研究（観察研究も含めて）があるものがないものがある
 - 大規模な臨床研究があるものでは準拠することはある程度可能
 - 大規模な臨床研究が不可能な稀少疾患では準拠した工程での作成が困難

胆道閉鎖症診療ガイドライン

- 平成27年より作成に着手
- Mindsのガイドライン作成手引きに従い作成
- 以下の重要臨床課題を設定
 - 早期診断
胆道閉鎖症の予後向上のためには、早期発見が重要であるが、適切な診断方法は検討・普及していない。早期診断の方法について明らかにし、その普及を促進する。
 - 葛西手術の成績向上
胆道閉鎖症の治療は、現在、葛西手術が唯一の治療方法であるが、治療成績は良好とはいえない。成績向上のための術前管理、術式、術後管理、再手術について推奨診療を提示する。
 - 良好な長期QOL獲得
胆道閉鎖症の長期経過例には、肝硬変、肝癌、肝不全等の合併症の発症頻度が高く、いまだに予後不良である。肝移植の適応を含め、良好な長期QOL獲得のための推奨診療を提示する。

胆道閉鎖症

- 原因不明の難治性疾患
- 新生児期から乳児早期に肝外胆管に不可逆的な閉塞
- 手術的治療が成功しないと、胆汁性肝硬変へ進展

胆道閉鎖症の成因論

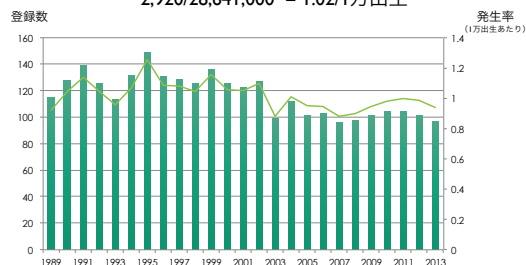
- 器官発生異常説
- 免疫異常説
- ウイルス感染説
 - reo virus, CMV, rota virus, papilloma virus
- 肝内胆管のremodeling障害……
- 胆汁酸代謝異常
- 血行障害
- 膵胆管合流異常
- その他……

疾患概要

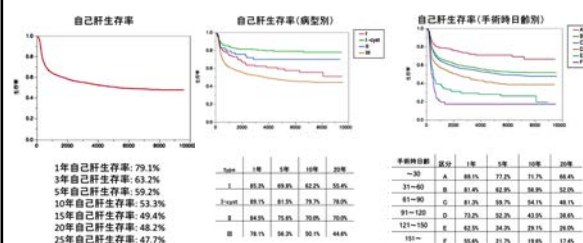
- 本症の発症頻度到人種差があるとの報告もある
 - 本邦では10000～12000出生に1人の割合
 - 遺伝性はない
- 男女比はおおよそ0.6：1で女児に多い
- 合併奇形の頻度は約10%と少ない
 - 脾の異常、腸回転異常症、心血管奇形などがみられる。
 - 多脾症候群からみた本症の合併症率は約50%
 - 病因との関連が示唆

胆道閉鎖症全国登録からみた本邦発生率

2,920/28,641,000 = 1.02/1万出生



予後



日本小児外科学会雑誌第51巻2号268～274より抜粋

組織編成

作成主体
胆道閉鎖症研究会

協力学会
日本小児外科学会
日本小児栄養消化器肝臓学会
日本小児放射線学会
日本肝移植研究会
日本小児肝臓研究会

[illegible]

構成

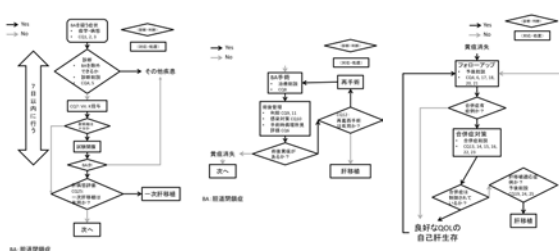
- 疫学
• 病態

→ クリニカルクエスチョンを設けず、システマティックレビューを元にした総説形式

• 診断
• 治療
• 合併症
• 予後

→ 重要臨床課題を解決するようなクリニカルクエスチョンを合計25個設定

診療フローチャート



CQ:診斷

- CQ1 胆道閉鎖症のスクリーニングは有用か？
- CQ2 カラーカード4番の新生児・乳児に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？
- CQ3 遷延性黄疸と肝腫大のある患者に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？
- CQ4 術中胆道造影は胆道閉鎖症の診療に有用か？
- CQ5 胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か？
- CQ6 胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か？

CQ3：遷延性黄疸と肝腫大のある患者に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

➤遷延性黄疸患者において肝腫大、便色異常、褐色尿を認める場合には、直接ビリルビンを含めた採血を行い、胆汁うっ滞が疑われる場合には**胆道閉鎖症の鑑別のための精査を行うことを推奨する。**

➤ **推奨とその強さ:** 精査を行うことを推奨する。

(強く推奨) (投票1回 72%)

➤ **エビデンスの強さ: B** : 効果の推定値に中程度の確信
(投票1回 81%)

CQ:治療

- CQ7 術前のビタミンK投与は有用か？
- CQ8 30日以内の葛西手術は有用か？
- CQ9 術後のステロイド投与は有用か？
- CQ10 術後の抗菌剤長期静脈投与は有用か？
- CQ11 術後のUDCA投与は有用か？
- CQ12 一旦黄疸消失を得た胆道閉鎖症術後患者に対する再葛西手術は有用か？

CQ8:30日以内の葛西手術は有用か？

- 胆道閉鎖症の自己肝生存率を考慮した場合、30日以内の葛西手術を行う事を提案する。(94%)
- CQに対するエビデンスの総括：C (74%)

CQ8:推奨に関連する価値観

- 本CQに対する推奨の作成に当たっては胆道閉鎖症患者に対する長期自己肝生存率の改善を重要視した。
- 症例数の多い観察研究では早期手術の有用性が示されており、また、早期手術は自己肝生存率を高める可能性が高い。
- しかし、理想的には30日以内の手術が望ましいが、現状を考慮すると困難が伴う。

CQ:合併症

- CQ13 胆管炎に対する抗菌薬の予防投与は有用か？
- CQ14 胆管炎治療に対する薬物投与は有用か？
- CQ15 胆道閉鎖症術後症例における肝内胆管拡張あるいは肝内嚢胞に対してPTBDは有用か？
- CQ16 胆道閉鎖症術後の胃食道静脈瘤出血に対して有用な治療法はなにか？
- CQ17 肝肺症候群を早期に発見するために、外来でのSpO₂測定は有用か？
- CQ18 肺高血圧症の早期診断に定期的な心臓エコーは有用か？

CQ16:胆道閉鎖症術後の胃食道静脈瘤出血に対して有用な治療法はなにか

- 急性期の治療として血管作動薬も含めた出血性ショック対策後、速やかに内視鏡的治療（静脈瘤結紮療法あるいはそれが困難な場合には硬化療法）を行う事を推奨する。
- 推奨度：行うことを推奨する（1回目 71%）
- エビデンスレベル：C

追記事項： バルーン・タンポナーデ法による初期止血や十分な止血効果が得られない場合や再出血の場合に胃上部血行遮断術（Hassab手術）、TIPS、門脈体循環シャント造設術も報告される。止血症例においても将来的な肝移植を考慮する事を提案する。門脈血行異常症の診断・治療ガイドライン（2013年）Shneider BLらによるexpert opinionとしてのガイドライン（2012年）

CQ16: 推奨に関連する価値観

- 致命的な合併症であり、救命効果を最重要視した。
- 成人領域などのエビデンスレベルの高い関連ガイドライン、文献を勘案・採用した。
- 小児領域の関連ガイドラインはエビデンスレベルの低いものも勘案した。
- 現状で小児に行われる頻度の低い治療は推奨文には含めない。
(非直接性を大きく勘案)

CQ:予後

- CQ19 成長発育障害を伴う胆道閉鎖症自己肝症例に対する肝移植は有用か？
- CQ20 胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産では、集学的管理は必要か？
- CQ21 定期的な画像検査は有用か？
- CQ22 胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は有用か？
- CQ23 脾機能亢進症に対する治療は有用か？
- CQ24 葛西術後の肝移植はどの時期に行うことが推奨されるか？
- CQ25 PELD score 10点以上の胆道閉鎖症患者に対して一次肝移植は有用か？

CQ25

PELD score 10点以上の胆道閉鎖症 患者に対して一次肝移植は有用か?

➤推奨を提示すべきではない。(1回目 90%)

➤CQに対するエビデンスの総括：**D**

CQ25:推奨に関連する価値観

- 一次移植は、葛西後の早期移植と同様、乳児肝不全状態での移植であり、特に葛西術後長期経過後の患者と比べての移植成績上、優位性はない。ただし、論文により、腸管穿孔や移植後胆道合併症の頻度が、葛西術後で多い傾向が示されているものもあり、一定の結論には至らない。PELD score 10点以上の胆道閉鎖症患者と限定しても、一次肝移植は有用である、という根拠はないと結論づけられた。また益と害のバランスも不明であり、行う事を提案するか行わないことを提案するかであるが、判断が困難である。
- 現時点では、一次移植の優劣を明確に論じた報告はなく、行う、行わないことをそれぞれ推奨する根拠がない。よって、現時点では、その投票を行わないことが妥当かどうかの投票にとどめた。
- 今後、一次移植の症例が増加し、その評価報告がでた段階では再度推奨を検討する可能性はある。

実態調査

- ・下記疾患で実施
 - ・胆道閉鎖症
 - ・先天性胆道拡張症
 - ・アラジール症候群
 - ・進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC)
 - ・遺伝性肝炎
 - ・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
 - ・新生児ヘモクロマトーシス
 - ・先天性高インスリン血症

一次調査対象施設と回収率

- ・日本小児科学会の研修施設 520施設
- ・日本小児外科学会の専門医のいる病院 262施設
- 合計 782施設

往復はがきで、
2005年から2014年の過去10年間で、
20歳以下の対象疾患例の経験を尋ねた。
519施設 (**66.4%**) からの回答。

一次調査結果

- ・先天性門脈欠損症 (門脈低形成・門脈体循環シャント症例を含む) 153
- ・肝内胆管減少症 142
- ・先天性肝線維症 49
- ・Caroli病 (先天性肝内胆管拡張症) 35
- ・成因不明の肝硬変症 26
- ・成因不明の門脈圧亢進症 25
- ・新生児ヘモクロマトーシス 22

小慢データと今回の比較

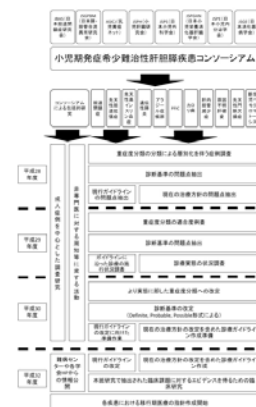
	H23年度	H24年度	今回結果
先天性門脈欠損症	NA	NA	153
肝内胆管減少症	10	11	142
先天性肝線維症	20	20	49
Caroli病	4	6	35
成因不明の肝硬変症	64	56	26
成因不明の門脈圧亢進症	59	63	25
新生児ヘモクロマトーシス	NA	NA	22
嚢胞性線維症	11	9	30
α1アンチトリプシン欠損	1	1	5
遺伝性果糖不耐症	NA	NA	4

小児期発症の希少難治性肝胆脾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)

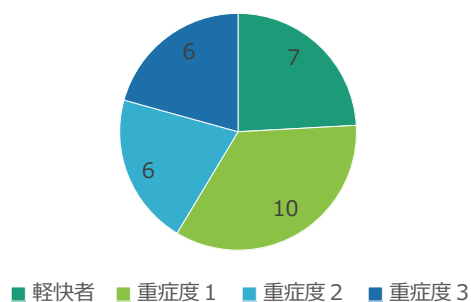
・研究目的

- ・当該疾患の診療水準の向上に貢献すること
 - ・移行期医療の問題の解決
 - ・各疾患の全国共通の診断基準と重症度分類の改定
 - ・診療ガイドライン（CPG）の作成、普及

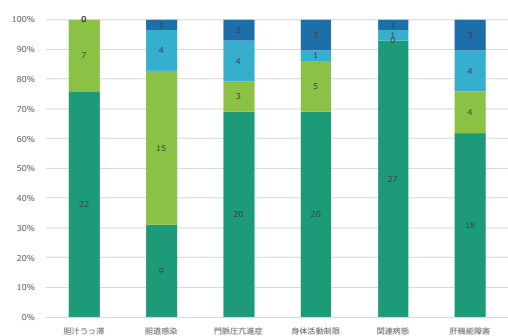
作業工程



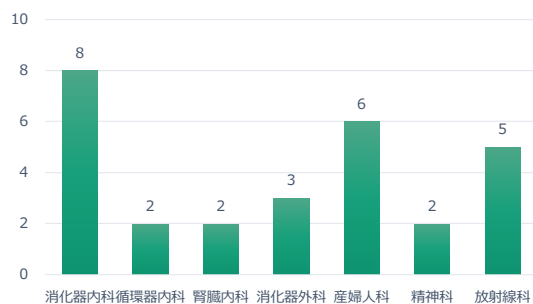
胆道閉鎖症成人症例
の重症度分布



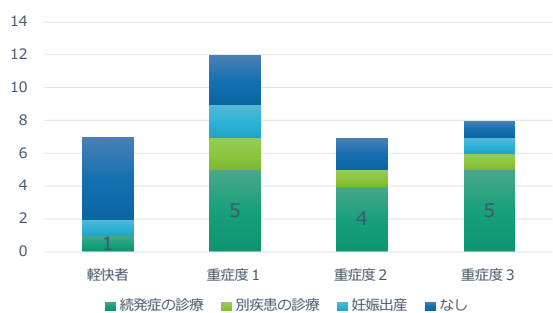
要素別分布



受診診療科



重症度と成人診療科受診状況



胆道閉鎖症における移行期医療の現状

- ・病態の本態（胆道閉鎖症術後の胆汁性肝硬変）への対応は小児外科で行われている
- ・成人診療科は関連病態の対応が主体
 - ・本症の重症度が高いほど成人診療科の受診率が高まる傾向を認めた。

移行期医療の現状と成人領域との連携

- ・胆道閉鎖症
 - ・日本胆道閉鎖症研究会・日本外科学会
- ・先天性胆道拡張症
 - ・日本膵・胆管合流異常研究会・日本胆道学会
- ・遺伝性膵炎
 - ・日本消化器病学会・難治性膵疾患に関する調査研究班
- ・他の希少肝胆膵疾患
 - ・疾患に応じて日本肝臓学会・日本内分泌学会との連携ができている疾患もある

当該領域における移行期医療の問題点

- ・成人診療科との連携は非常に重要
- ・疾患毎に現状の違い
 - ・小児期発症疾患の疾患特殊性と希少性
 - ・成人でも発症する疾患（先天性胆道拡張症や遺伝性膵炎）では比較的円滑に連携可能
 - ・疾患によっては現時点でほとんど小児医療者だけで診療しているという現状⇒連携・移行における障壁あり

アラジール症候群など乳児胆汁うっ滞性疾患の診療水準の向上 および研究促進のためのプラットフォームの構築

研究分担者 須磨崎 亮 筑波大学医学医療系 小児科 教授
研究協力者 田川 学 筑波大学医学医療系 小児科 診療講師
研究協力者 今川 和生 筑波大学医学医療系 小児科 助教
研究協力者 和田 宏来 県西総合病院 小児科 医師

研究要旨

Alagille 症候群は平成 27 年 7 月 1 日からの第二次実施分の指定難病に承認され、小児期から成人期にわたる健康障害に着眼したシームレスな医療の充実が求められている。そこで、本研究では本症における移行期医療の実際や課題を抽出した。また、症例相談フォームによって全国の主治医から専門医にコンサルテーションできるコンテンツを乳児黄疸ネット内に新たに作製した。これらにより Alagille 症候群の診療水準向上を図るとともに、乳児黄疸ネットを活用した希少難治肝疾患の臨床研究の促進を目指す。

A. 研究目的

Alagille 症候群は平成 27 年に難病指定された。一般小児科医の診断支援を目的として日本小児栄養消化器肝臓学会のウェブサイト上に公開された乳児黄疸ネット（<http://www.jspghan.org/icterus/>）で、Alagille 症候群をはじめとした本研究班で取り上げられている乳児期胆汁うっ滞性疾患の情報が提供され、全国の主治医に活用されている。

一方で、乳児黄疸ネットは乳児期の診療に焦点が当てられた内容になっていることから、移行期医療に関する情報が不足していることが課題となっている。また、本研究班で取り上げられているような希少難治肝疾患に対する診断・診療支援機能の充実やアップデートが求められている。

そこで、乳児黄疸ネットの改訂を通じて移行期医療を包含する疾患情報や検査項目の拡充を行い、さらには希少難治肝疾患を対象とした臨床研究の推進にも活用できるコンテンツを整備していくことを目指す。

B. 研究方法

Alagille 症候群の文献を収集し、その内容を基に移行期医療の実際について検討した。また、乳児黄疸ネットの改訂作業を行った。

C. 研究結果

本研究によって 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。Alagille 症候群では小児期から続く肝病変や心・血管障害のほか、肝細胞癌、移植後合併症、腎病変、脳血管病変、脾病変、妊孕性、内科など成人診療科へのトランジションなどが移行期医療の課題として挙げられる（図 1）。

腎病変や脳血管病変は年齢とともに進行して顕在化することがあり、この中には主要な症候に乏しく小児期に未診断であった例や家族歴も明らかでない非典型例も含まれる。成人期 Alagille 症候群に対する、症状に応じて推奨されるサーベイランスを表 1 にまとめた。小児期から肝病変、心血管病変、腎障害、脳血管異常があればそれぞれに

対するサーベイランスを行い、成人期における健康障害のリスクを減じることを図る。

成人期には親元を離れる患者も多く、生活環境の変化が大きい。患者本人が疾患を十分に理解して健康管理を行う意識がなければ内科へのトランジションがうまく進まない。また、薬剤の副作用や多忙などから服薬コンプライアンスも低下しやすく、転居や経済的理由も絡んで通院を中断することもあるほか、心理社会的な問題も影響する。これらの背景を医療者がよく理解した上で、各個人の合併症や社会環境、心情に配慮した対応が必要である。

Alagille 症候群などの希少難治肝疾患に対する新しい診断法や治療法の開発が強く求められており、その研究プラットフォームの構築は希少難治肝疾患の診療水準向上に不可欠である。乳児黄疸ネットでは、これまでに乳児胆汁うっ滞に対する網羅的遺伝子解析などの最新の診断法を案内してきた。近年は、新規治療薬の開発に伴う治験情報の提供体制整備も求められており、2016 年 11 月の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型に対するフェニル酪酸の治験が開始されたと同時に、治験内容を乳児黄疸ネットで公開した。また、診断や治療を含め、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、乳児黄疸ネット内に症例相談フォームを作製した。

D. 考察

Alagille 症候群は成人期においても注意すべき合併症が複数あるが、症状の個人差が大きいため、個々の症例において注意すべき健康リスクや推奨されるサーベイランスが異なる。その医学的管理は一律なものではなく、それぞれの症例に応じてきめ細やかに行われるべきである。特に肝病変、心血管病変、腎障害、脳血管異常は生命予後とも関連するため、特に注意すべきである。また、成人期では小児期と異なり、社会的問題や心理的問題などにも配慮しなければならないため、小児科

と内科をはじめとする成人診療科との円滑な連携が強く求められる。

以上より本研究では Alagille 症候群の移行期医療における注意点や課題が明らかとなった。次に、乳児黄疸ネットで Alagille 症候群の移行期医療に関する情報を収載し、全国の主治医が診療に役立てるようにしたい。

また、乳児黄疸ネットの改訂を通じ、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型に対するフェニル酪酸の治験情報の提供が迅速に開始され、臨床研究の推進に寄与することができた。さらに、主治医からの症例相談フォームを作製し、専門医へのコンサルテーションを行いやすくした。希少疾患を対象にした治験や臨床研究、調査研究を進めていくために研究担当者と主治医の双方向性情報伝達が不可欠であり、乳児黄疸ネットがそのプラットフォームとなるように今後もコンテンツの充実を図っていきたい。

E. 結論

乳児黄疸ネットにおける本症の移行期医療に関する解説を既に作成しており、近日中に公開される予定である。また、乳児黄疸ネット内で症例相談フォームを作製し、診療や臨床研究がスムーズに進められる基盤構築に着手した。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) 和田 宏来, 田川 学, 須磨崎 亮. 慢性疾患児の一生を診る アラジール症候群. 小児内科. 48 巻 10 号. p1489-1492, (2016.10)

(2) Suzuki H, Fukushima H, Suzuki R, Hosaka S, Yamaki Y, Kobayashi C, Sakai A, Imagawa K, Iwabuchi A, Yoshimi A, Nakao T, Kato K, Tsuchida M, Kiyokawa N, Koike K, Noguchi E,

Fukushima T, Sumazaki R.:

Genotyping NUDT15 can predict the dose reduction of 6-MP for children with acute lymphoblastic leukemia especially at a preschool age. J Hum Genet. 2016 Sep;61(9):797-801.

- (3) Onizawa Y, Noguchi E, Okada M, Sumazaki R, Hayashi D. : The Association of the Delayed Introduction of Cow's Milk with IgE-Mediated Cow's Milk Allergies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016 May-Jun;4(3):481-488.e2.
- (4) 和田 宏来, 田川 学, 須磨崎 亮. 【肝胆膵の指定難病を整理する】 平成 27 年 7 月 1 日施行の指定難病 アラジール症候群. 肝・胆・膵. 72 巻 4 号. p721-726, (2016.4)
- (5) Yoshimatsu S, Sugaya T, Hossain MI, Islam MM, Chisti MJ, Kamoda T, Fukushima T, Wagatsuma Y, Sumazaki R, Ahmed T. : Urinary L-FABP as a mortality predictor in <5-year-old children with sepsis in Bangladesh.

Pediatr Int. 2016 Mar;58(3):185-91.

2 . 学会発表

- (1) 今川 和生, 須磨崎 亮. 小児消化器病学の将来展望 多施設共同研究の推進を願って 乳児黄疸ネットを活用した希少難治性肝疾患の研究推進. 第 43 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2016 年 9 月, つくば
- (2) 和田 宏来, 田川 学, 酒井 愛子, 加藤 愛章, 工藤 豊一郎,須磨崎 亮. 僧帽弁逸脱症・脳内多発石灰化・白内障・軽度精神発達遅滞を合併した若年性肝硬変の 1 例. 第 43 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2016 年 9 月, つくば

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

図 1

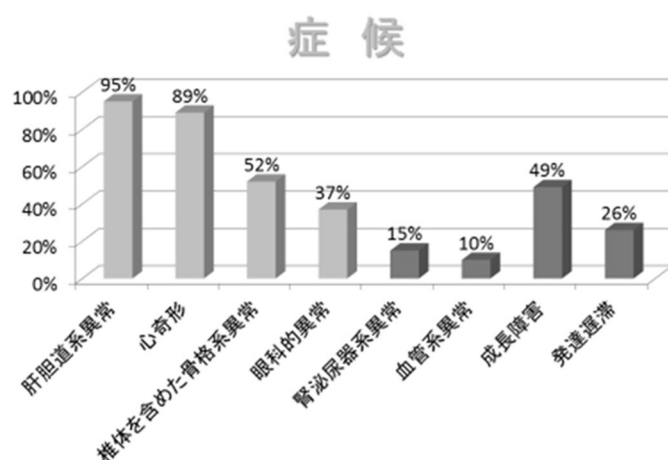


表 1

合併症	推奨されるサーベイランス
小児期から肝疾患がある	肝疾患の重症度に応じ、年1回腹部超音波検査・血液検査を行う
小児期に肝疾患がない	サーベイランスは必要ない
心・血管異常がある	先天性心疾患の重症度に応じて管理する
重大な心疾患がない	サーベイランスは必要ない
腎障害	1年に1回の尿検査、血圧、血液検査を行う
脳血管系異常	頭部MRI／MRAを5年ごとや大きな治療介入の前に行う

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

遺伝性膵炎の全国疫学調査と小児期患者の膵炎関連遺伝子変異の解析

研究分担者 清水俊明 順天堂大学小児科 教授
研究分担者 竹山宜典 近畿大学肝胆膵外科 教授
研究分担者 正宗 淳 東北大学消化器内科 准教授
研究協力者 鈴木光幸 順天堂大学小児科 助教
研究協力者 箕輪 圭 順天堂大学小児科 助教

研究要旨

遺伝性膵炎は平成27年1月から小児慢性特定疾病（慢性消化器疾患、大分類：遺伝性膵炎）に、同年7月からは成人の指定難病に認定された。認定に当たり、小児慢性特定疾病では「対象基準」が、指定難病では「重症度分類」が設定され医療費助成対象者を決定している。しかし、近年における遺伝性膵炎患者の疫学、特に小児期発症の特発性膵炎患者と膵炎関連遺伝子との関係については不明な点が多い。現行の診断基準および認定基準の定期的な見直し、改定を円滑に行っていくためにも、わが国における遺伝性膵炎患者の実態を解明する必要がある。本研究では、「遺伝性膵炎・家族性膵炎の全国調査」および「小児期患者の膵炎関連遺伝子変異の解析」を行った。小児例においては急性膵炎発作を中心とした腹痛コントロールが治療の主眼となる一方、年齢を重ねるにつれ膵外内分泌障害に対する治療および発癌に対する注意深い経過観察が重要であると考えられた。また、*PRSSI* 遺伝子以外の膵炎関連遺伝子と若年発症膵炎には一定の関連があり、診断基準におけるこれら遺伝子異常の位置づけは今後の検討課題と考えられた。

A. 研究目的

カチオニックトリプシノーゲン(*PRSSI*)、膵分泌性トリプシンインヒビター(*SPINK1*) 遺伝子異常は家族性・若年性膵炎の原因として知られており、小児期発症の再発性急性膵炎および慢性膵炎症例にはこれらの遺伝子変異例が含まれると推測される。

厚生労働省難治性膵疾患研究班の診断体系（2002年）では、*PRSSI* 遺伝子変異（p.R122H ないし p.N29I 変異）を認める再発性膵炎や慢性膵炎、あるいは1例以上で既知の既往がなく40歳以下で発症した家

族性膵炎（家系内に2人以上の患者がみられる膵炎）を遺伝性膵炎と定義している。*SPINK1* 遺伝子変異を有する症例は、家族歴がある場合にのみ定義上、遺伝性膵炎と診断できる。

遺伝性膵炎は平成27年1月から小児慢性特定疾病（慢性消化器疾患、大分類：遺伝性膵炎）に、同年7月からは成人の指定難病となり、その実態把握は厚生労働行政上も重要な課題となっている。近年、キモトリプシンC(*CTRC*)やカルボキシペプチダーゼA1(*CPA1*) 遺伝子異常が疾患関連遺伝子として注目されている。しかし、小児期遺伝性膵炎患者における遺伝子変異と膵炎

の関連、疫学調査は十分に行われておらず、現行の診断基準も定期的に改訂していく必要がある。そこでわが国における遺伝性膵炎患者の実態を把握するために成人診療関連学会と協同し全国規模の疫学調査を行い、また小児期に発症した特発膵炎患者の膵炎関連遺伝子変異を解析し、遺伝性膵炎患者の実態を明らかにするために本研究を施行した。

B. 研究方法

1. 遺伝性膵炎の疫学調査

厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班〔遺伝性膵炎・家族性膵炎の全国調査分担研究者：正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学分野、准教授）〕が主体となり、調査には小児症例が多く取り込まれるように当研究班のネットワークを活用した（倫理審査：東北大 2014-1-548、順大 14-173）。

2. 小児特発性膵炎患者における膵炎関連遺伝子変異の検討

全国小児医療機関 62 施設から集積した特発性および家族内集積性を示す小児膵炎患者 128 例（中央値 7.6 歳、男:女=50:78）について、*PRSSI*、*SPINK1*、*CTRC* および *CPA1* 遺伝子解析を行った（順大医倫第 2014167 号）。

（倫理的配慮）

1. 研究等の対象となる個人及びその家族等の関係者に対する人権の擁護

本研究は「ヘルシンキ宣言（2012 年改定）に基づく倫理的原則」の精神に基づき、被験者の人権および福祉を守り、試験の科学的な質と信頼性および安全性を確保するために GCP の理念に準拠し実施した。

2. 研究等の対象となる個人及びその族等

の関係者に対し理解を求め、同意を得る方法

被験者または代諾者（親または後見人）から申込書による同意を得て、また同意を得た場合でも、その後自由意志によって申し込みを撤回することが可能であり、これによって不利益な扱いをすることはない。

3. 研究等によって生ずる個人及びその家族等の関係者に対する不利益並びに医学上の貢献の度合いの予測

家族性・遺伝性膵炎の患者は膵癌のリスクが高いことが知られており、早期診断のために注意を喚起したり、将来的には膵癌の危険性を抑制する治療に結びつく可能性がある。本研究によって明らかになった遺伝情報が不適切に扱われた場合には、被験者および被験者の家族に社会的不利益がもたらされる可能性があるため「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」および「医療における遺伝子学的検査・診断に関するガイドライン」を遵守し研究を遂行した。

4. 個人情報保護する方法（匿名化の方法、発表の際の配慮等、特に検体等を学外に移動する場合の配慮）

個人情報の取り扱いに関しては、連結可能匿名化を行い、データの解析を行う前に、被験者の検体や診療情報から住所、氏名などを削除し、代わりに新しい符号を付与する。被験者との符号を連結する対応表は、本病院にて個人情報管理担当医師が厳重に保管した。ただし、結果を被験者本人もしくは代諾者（親または後見人）に説明する場合には、この符号を対応表を用いて復元することにした。試験結果の公表に際しも、被験者のプライバシーを保護し、個人が特定できない形で行った。

C. 研究結果

1. 遺伝性膵炎の疫学調査

2005 年から 2014 年受療患者を対象とした遺伝性膵炎全国調査を行った(正宗淳ら、未発表データ)。その結果の一部を紹介する。100 家系 270 例(男性 152 例、女性 118 例) の遺伝性膵炎患者が報告された。平均発症年齢は 18.1 歳であり、5 歳までに 23% の患者が、20 歳までに 68% が発症していた。32% の患者は 20 歳以降に発症しており、60 歳以降に発症している症例もみられた。発症からの進行は欧米の報告と同様に比較的遅く、膵外分泌機能不全や糖尿病を 20 歳までに認める症例はそれぞれ 10% ならびに 5% 以下に過ぎなかった。したがって、小児例においては急性膵炎発作を中心とした腹痛コントロールが治療の主眼となる一方、年齢を重ねるにつれ膵外内分泌障害に対する治療が重要となると想定された。膵癌の家族歴は 100 家系中 25 家系に認められ、欧米と同様に膵癌の高リスクであることが示された。

2. 小児期発症の膵炎関連遺伝子異常による膵炎患者の臨床像の検討

遺伝子異常はそれぞれ PRSSI 遺伝子:26/128 (20.3%)、SPINK1 遺伝子:23/128 (18.0%)、CTRC 遺伝子:3/128 (2.3%)、CPAI 遺伝子:5/128 (3.9%) で認めた。PRSSI 遺伝子変異のうち p.R122H 変異は単独で膵炎を発症していた。一方、SPINK1、CTRC、CPAI 遺伝子では、遺伝子異常の重複例 16/31 (51.6%) を複数認めた。膵炎発作を予防するために 6 例が内視鏡または外科的治療を受けていた。これらの症例では処置後 2 年の追跡で膵炎発作を認めず、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と考えられた。膵癌の小児例は

認めなかった。

D. 考察

平成 27 年より遺伝性膵炎が指定難病となり、その実態把握ならびに的確な診断は臨床上のみならず厚生労働行政上も重要な課題となっている。また、膵炎関連新規遺伝子変異が次々に同定され、疾患概念の変遷も予想される中、重症度分類・診断基準の改定、最新のエビデンスへ適合した CPG への改定が必要である。今回の全国調査では、5 歳までに 23% の患者が膵炎を発症し、その後に反復性膵炎や慢性膵炎に移行しており、成人診療関連学会との連携強化により移行期医療を円滑に推進していく重要性が再認識された。

また小児例の検討から膵炎発作を反復することが将来的な糖尿病や膵癌のリスクファクターとすれば、小児期から膵炎発作予防のための栄養管理や内服治療を行う意義は大きく、的確な診断が必須と考えられた。現行の診断基準では PRSSI 変異を有している場合は、遺伝子膵炎と診断されるため、遺伝子検査が必要である。指定難病の診断に必須な遺伝子検査(PRSSI)が保険未収載であることも今後の検討課題と考えられた。

E. 結論

近年のわが国における遺伝性膵炎患者の疫学、小児から成人期にかけての自然経過、長期予後などの一端が明らかとなった。一方、保険未収載である遺伝子検査が診断基準の 1 つとなっていることは、医療現場の実際との乖離がある。また、新規遺伝子変異と若年発症膵炎には一定の関連があり、診断基準におけるこれら遺伝子異常の位置づけは今後の検討課題と考えられた。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Saito N, Suzuki M, Sakurai Y, Nakano S, Naritaka N, Minowa K, Sai JK, Shimizu T. Genetic analysis of Japanese children with acute recurrent and chronic pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63: 431-6.
2. Zou W-B, Boulling A, Masamune A (co-first authors), Issarapu P, Emmanuelle M, et al. No association between CEL-HYB Hybrid allele and chronic pancreatitis in Asian populations. *Gastroenterology.* 2016; 150: 1558-60.e5.
3. Masamune A, Nakno E, Niihori T, Hamada S, Nagasaki M, Aoki Y, Shimosegawa T. Variants in the UBR1 gene are not associated with chronic pancreatitis in Japan. *Pancreatology* 2016; 16: 814-8.
4. Takasawa K, Miyakawa Y, Masamune A, Kashimada K, Shimohira M. Fibrocalculous pancreatic diabetes in a Japanese girl with severe motor and intellectual disabilities. *Acta Diabetol* 2016; 53: 507-10.
5. 桑 潔, 正宗 淳, 下瀬川 徹. 遺伝性膵炎から学ぶ慢性膵炎早期像. 医学のあゆみ 2016;256:129-34.
6. 中野 絵里子, 正宗 淳, 新堀 哲也, 桑 潔, 青木 洋子, 下瀬川 徹. 次世代シーケンサーを用いた膵炎関連

遺伝子の網羅的解析. 膵臓 2016;31:54-62.

7. 正宗 淳. 平成 27 年 7 月 1 日施行の指定難病. 遺伝性膵炎. 肝・胆・膵 2016;72:727-32.

2. 学会発表

1. 時田万英, 箕輪圭, 鈴木光幸, 遠藤周, 安部信平, 藤井徹, 春名英典, 工藤孝広, 崔仁煥, 古賀寛之, 石崎陽一, 山高篤行, 清水俊明. 外科的治療が奏功した SPINK1 遺伝子異常による慢性膵炎の 1 例. 第 626 回日本小児科学会東京都地方会懇話会 2016 年 3 月 12 日 東京
2. 齋藤暢知, 鈴木光幸, 櫻井由美子, 箕輪圭, 中野聡, 成高中之, 藤井徹, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明. 小児特発性膵炎患者における膵炎発症関連遺伝子の関与. 第 115 回日本小児科学会学術集会 .2016 年 5 月 13-15 日 札幌
3. 時田万英, 箕輪圭, 鈴木光幸, 青柳陽, 藤井徹, 工藤孝広, 石毛崇, 蛇川大樹, 古賀寛之, 崔仁煥, 石崎陽一, 山高篤行, 清水俊明. 遺伝子異常による小児期反復性膵炎の治療方針と臨床経過の検討. 第 43 回日本小児栄養消化器肝臓学会.2016 年 9 月 17-18 日 筑波
4. 磯まなみ, 柳久美子, 鈴木光幸, 櫻井由美子, 箕輪圭, 清水俊明, 要匡. 小児特発性膵炎患者における膵炎関連遺伝子の解析. 第 39 回日本分子生物学会年会 .2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日 横浜
5. Masamune A. 【招請講演】Genetics of pancreatitis in Japan.

PancreasFest 2016, 2016 年 7 月 27
日-29 日. -Pittsburgh , USA-

6. Kume K, Masamune A, Nakano E,
Niihori T, Aoki Y, Funayama R,
Nakayama K, Shimosegawa T. Next
generation sequencing might become
the new strategy to identify the
candidate genes for pancreatitis.
Joint conference of the 20th
meeting of the International
Association of Pancreatology, 47th
annual meeting of the Japan
Pancreas Society, and the 6th
meeting of the Asian Oceanic
Pancreatic Association. 2016 年 8
月 3-5 日 Sendai, Japan
7. Nakano E, Kanno A, Masamune A,
Yoshida N, Hongo S, Miura S, Hamada
S, Kume K, Kikuta K, Hirota M,
Morikawa T, Fukase K, Unno M,
Fujishima F, Shimosegawa T. A case
of autoimmune pancreatitis
concomitant with a main duct
intraductal papillary mucinous
neoplasm. Joint conference of the
20th meeting of the International
Association of Pancreatology, 47th
annual meeting of the Japan
Pancreas Society, and the 6th
meeting of the Asian Oceanic
Pancreatic Association. 2016 年 8
月 3-5 日 Sendai, Japan

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1 . 特許取得

なし

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) 神澤 輝実 東京都立駒込病院消化器内科 部長
濱田 吉則 関西医科大学小児外科 教授
田口 智章 九州大学小児外科 教授

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年度以降は、引き続き重症度分類の策定に向けて検討を重ね、小児期発症例での成人期状況調査について具体的に調査する予定である。

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。

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」の全文を英文化して、JHBPSに投稿して2017年24号に採用され、出版された(G.研究発表1.論文発表(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(G.研究発表1.論文発表(2))と胆と膵(in press)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。

(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、特に厚生労働省の指定難病取得においては、必要な項目である。

第3次の指定難病に申請(2015年10月)していたが、落選し、特に「長期の療養を必要とするとの要件を満たしていない」との指摘を受けた。

このときの重症度分類試案を元に、新たな重症度分類を現在、検討中である。

(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

上記の難病指定において、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のことを状況調査で明らかにする目的である。

具体的には、合流異常事務局で合流異常症例を約2800例登録しており、2013年に登録症例の追跡調査施行(1027例登録)を行った。このうち小児期に治療し、2013年時点で成人になっているのは232例登録であり、これらの症例についての予後を解析する。さらに全国アンケート調査の実施を検討している。

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、さらに研究を発展させ、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。

CBD ガイドラインは、まだ改訂の時期ではないので、その普及と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、雑誌「胆と膵」にも投稿中である。

今後は、CBD の指定難病登録取得を最優先課題として、重症度分類の策定と長期療養の必要性の案件適合を目指す。そのために小児期発症例での成人期状況調査も行う必要があると考えている。

CBD は早期診断と適切な治療が必須であり、最終的には発癌予防が重要である。CBD を早期に正確に診断でき、必要十分な医療体制を構築すれば、発癌予防、合併症の減少、不必要な治療実施の低減、患者の健康増進に寄与し、現在の厚生労働行政の課題である医療費問題に対しても貢献できる。

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、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、平成 28 年度で、CBD ガイドラインの普及に関してはほぼ完了した。引き続き、指定難病取得に向けた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) 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

2. 学会発表：

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に関する研究

研究分担者（順不同）

虫明聡太郎 近畿大学医学部奈良病院 小児科 教授

研究協力者（順不同）

近藤 宏樹 近畿大学医学部奈良病院 小児科 講師

林 久允 東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室 助教

研究要旨

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（Progressive familial intrahepatic cholestasis ; PFIC）における全国調査を行い、およその PFIC 患者数およびその全国分布が明らかとなった。また、PFIC2 型の日本人における自然歴が明らかとなった。今後、日本人における正確な自然歴や現在における診療の実態を明らかにし、PFIC の診療ガイドライン作成につなげていきたい。

A. 研究目的

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（Progressive familial intrahepatic cholestasis ; PFIC）は、乳児期に発症し、常染色体劣性遺伝形式をとる家族性の肝内胆汁うっ滞症である。特徴としては、直接ビリルビン、血清胆汁酸および AST・ALT の高値を呈するが、GTP 値は正常もしくは軽度高値のみである。Byler 病が疾患の基礎概念になったが、その後分子生物学の発展により原因遺伝子のことなる 3 つの型に分類された。いずれも慢性肝内胆汁うっ滞を呈して進行性・致死性の経過をとる。1969 年に米国ユダヤ人家系の家族性肝内胆汁うっ滞症が報告された。その家系の名前をとって Byler 病とよばれたが、これが PFIC の臨床概念のもとになった。乳児期に発症し、直接ビリルビン高値、小腸吸収障害、成長障害、致死性胆汁うっ滞を呈する。

PFIC 1 型 (PFIC1; Byler 病) は 18q21 に存在する ATP8B1 遺伝子にエンコードされたアミノリン脂質の輸送にかかわる FIC1 の異常によって発症する。PFIC 2 型 (PFIC2) は染色体

2q24 に位置する ABCB11 遺伝子にエンコードされた胆汁酸トランスポーターである BSEP (bile salt export pump) の異常によって発症する。PFIC 3 型 (PFIC3) は染色体 7q21 に位置する ABCB4 遺伝子にエンコードされた MDR3 (multidrug resistance 3) の異常によって発症する。

PFIC は肝細胞から胆汁中への胆汁酸トランスポートの異常のため、乳児期から慢性の肝内胆汁うっ滞とそれに伴う成長障害、睡眠障害を伴う著明な掻痒感、脂溶性ビタミン欠乏症を呈し、肝硬変・肝不全へと進行性の経過をとる。PFIC1 では、さらに ATP8B1 遺伝子が複数臓器に発現するために脾炎、難聴、下痢などの多彩な症状を呈する。生存率は 5 歳で 50%、20 歳で 10% 程度と見積もられている。現状では根本的な治療は存在しない。その一方で、肝細胞における Bile salt export pump (BSEP) の機能低下が PFIC1 の胆汁うっ滞に関与することが観察されている。

これまでの研究で、われわれは尿素サイクル異常症 (UCD) 治療薬として日本では 2012 年に薬価収載されたフェニル酪酸 (4PB) が、ラッ

トにおいて毛細胆管膜上における BSEP 発現量を顕著に増加させ、肝細胞内から胆汁中への胆汁酸排泄の促進作用を有することを示した(Hayashi et al. Hepatology, 2007)。また、肝内胆汁うっ滞の動物モデルにおいて、4PB を投与した場合には、BSEP の発現量低下が抑制され、胆汁流が回復すること、すなわち肝内胆汁うっ滞が軽減することも明らかとした。従って、4PB がヒトに対しても BSEP の発現量を増加させ、肝内胆汁うっ滞を改善する可能性が期待された。そこでわれわれは先行研究として、PFIC2 型患者 1 例、PFIC1 型患者 3 例に対して 4PB の投与を行った。PFIC2 型患者では、6 か月間の投与において肝機能、胆汁うっ滞の著明な改善が認められ、生化学検査値は正常化し、肝組織病理像も観察された(Hayashi et al. J Pediatr. 2014)。一方、PFIC1 型患者では、肝機能、胆汁うっ滞の改善は得られなかったが、掻痒感の著明な改善を得て、皮膚所見の改善および夜間の睡眠の中断が消失し熟睡を得ることができた(Hasegawa et al. Orphanet J Rare Dis. 2014)。

PFIC の診療に関するガイドラインは存在せず、PFIC の日本における症例数、発生頻度、自然歴などの疫学調査に必要性が増してきており、今回われわれは、日本小児栄養消化器肝臓学会、厚生労働省・仁尾班から全面的な支援を受けており、本研究の結果をうけ、PFIC の症例数に関するアンケート調査を行い、症例報告のあった施設に対して倫理審査を受け承認された施設からカルテ調査を実施した。

B. 研究方法

まず一次アンケートとして日本小児栄養消化器肝臓学会・運営委員会で承認を受け、関連施設 207 施設にアンケートを送付した。さらに、二次アンケートとして症例を有すると回答した 20 施設に現在通院している、もしくは

は以前通院していた PFIC 患者につきカルテ調査を各施設の倫理委員会にはかり承認が得られた施設から順次カルテ調査を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は、各施設における倫理委員会の審査を受け、承認を得られた上で実施している。

C. 研究結果

PFIC 一次アンケートの集計結果の内訳は、1 型：24 例、2 型：26 例、3 型：4 例、未診断で GGT 正常、胆汁うっ滞型肝障害：15 例であった。このうち、肝移植を行った PFIC2 型症例 15 例について二次調査のカルテ調査を実施できた。内訳は、肝移植例 11 例、自己肝生存例 4 例であった。肝移植例のうち 1 歳未満で肝移植を実施された症例は 7 例、1 歳以上で移植された症例は 4 例であった。

また「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 診療指針(案)」を作成し、厚生労働省厚生科学審議会疾病対策部会の指定難病検討委員会に提出した(別紙添付書類)。

D. 考察

全世界的な疫学としては、2009 年の Orphanet Journal of Rare Diseases では 5 万から 10 万出生に 1 名の患者発生率が推測されている。また 2010 年の Journal of Hepatology 誌に掲載された報告によれば全世界における調査で、生存率は 5 歳で 50%、20 歳で 10%程度と見積もられている。一方で本邦では全国の医療施設における栄養消化器肝臓分野を専門とする医師においてまれな疾患ではないにもかかわらず、本邦においては症例報告が散見されるのみであり、正確な患者数、病歴、予後などのみではなく、推測されるような疫学も存在しない。

今回の一次アンケート調査から、およその PFIC 患者数およびその全国分布が明らかと

なったことから、カルテ調査に関しては、倫理審査を通過した施設からまずは PFIC2 型についてカルテ調査を実施した。その結果、PFIC2 型の自然歴では、およそ 2/3 が 1 歳未満に肝移植となっており、欧米よりも胆汁うっ滞性肝硬変が早く進行することが示唆された。また、PFIC の診療ガイドライン作成につなげることを目的とした「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 診療指針（案）」を作成した。今後、この指針をたたき台として小児肝臓専門医の意見を集約し、診療指針を完成すべく取り組んでいる。

E. 結論

日本国内における PFIC 患者数が、ほぼ把握できたと考える。また、PFIC2 型の日本人における自然歴が明らかとなった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1). Recurrence of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 2 Phenotype After Living-donor Liver Transplantation: A Case Report. Masahata K, Uehara S, Ibuka S, Nakahata K, Hasegawa Y, Kondou H, Kubitz R, Ueno T. Transplant Proc. 2016 Nov;48(9):3156-3162. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.02.067. PMID: 27932171
 - 2). Ito S, Hayashi H, Sugiura T, Ito K, Ueda H, Togawa T, Endo T, Tanikawa K, Kage M, Kusunohara H, Saitoh S. Successful 4-phenylbutyrate therapy in a preterm infant with neonatal intrahepatic cholestasis. *Pediatr Int.* 2016 Jun;58(6):506-509. doi: 10.1111/ped.12839.PMID: 26841694
- ### 2. 学会発表
- 1). Yu Hirose, Hisamitsu Hayashi, Takeshi Inoue, Sotaro Naoi, Ayano Inui, Hiroyuki Kusunohara
Beneficial effect of 4-phenylbutyrate in patients with familial intrahepatic cholestasis
The 1st Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics 2016/6/24
 - 2). 林久允
小児難治性希少肝疾患(進行性家族性肝内胆汁うっ滞症)の診断法、治療法の開発
第 11 回トランスポーター研究会年会
2016/7/2
 - 3). 廣瀬友、林久允、松阪佑介、楠原洋之
Atp11c 機能欠損マウスが示す高胆汁酸・高ビリルビン血症の発症機序の解明
第 33 回日本小児肝臓研究会 2016/7/3
 - 4). 林久允
シンポジウム 「小児消化器病学の将来展望」進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の克服に向けた診断法・治療法の開発
第 43 回 日本小児栄養消化器肝臓学会
2016/9/17
 - 5). 近藤宏樹
シンポジウム 「小児消化器病学の将来展望」創薬に向けて～進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対する新規治療薬の医師主導治験～
第 43 回 日本小児栄養消化器肝臓学会
2016/9/17
 - 6). 林久允
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の克服に向けた病態解明と診断・治療法の開発

第 38 回 胆汁酸研究会 2016/11/26

7). 林久允

日本薬理学会・日本臨床薬理学会共催シ
ンポジウム「進むオーファンドラッグ
(希少疾患用医薬品) に対する創薬」
ドラッグリポジショニングによる小児
難治性肝疾患の医薬品開発

第 37 回 日本臨床薬理学会学術総会
2016/12/2

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

小児期に発症したカロリ病の全国調査（二次調査）

研究分担者

工藤 豊一郎 水戸済生会総合病院主任部長

玉井 浩 大阪医科大学大学小児科学教授

研究要旨

本邦でカロリ病として報告されている先天性の肝内胆管拡張症について、小児期発症例の全国調査を小児が受診する医療機関を対象に行った。

12 例（男 7 例、女 5 例）の報告があり、うち 8 例は常染色体劣性多発嚢胞腎（ARPKD）の胆管病変を伴う症例であった。4 例が非 ARPKD であった。

非 ARPKD 例と ARPKD 例で臨床的な差異の有無を比較したが、際立った差異は検出されなかった。ARPKD と同様の重症度を示す可能性があり、指定難病の制度の均てん性を考えると今後難病指定の候補となるべき疾患群と思われ、引き続き調査を要すると思われた。

A. 研究目的

カロリ (Caroli) 病は先天性の肝内胆管拡張症であり、肉眼で多発性・分節状・嚢状の拡張をみるものを指す (Suchy らによる)。

病因は、狭義の先天性胆道拡張症が膵胆管合流異常に由来すると考えられるのに対し、本症は原始胆管板の形成不全 (ductal plate malformation) が関係するとされる。また、dibrocystic disease に関する分子機序の解明が進み、本症には一次繊毛の機能異常が関与すると推定されつつある。

欧米では先天性肝線維症を伴うものを Caroli syndrome とし、Caroli disease はほかに肝病変のないものをさす。腎のう胞など他臓器病変を伴い fibrocystic disease を呈する例が多い。

本邦では Caroli syndrome が広く知られておらず、ほとんどはカロリ (Caroli) 病として記載されている。本症の稀少性を反映した現状と思われ、しばしば常染色体劣性多発嚢胞腎 (ARPKD) の胆管病変がカロリ病とされている。

ARPKD 以外のカロリ (Caroli) 病に関する疫学調

査はほとんどなく、小児慢性特定疾患（旧制度）の「肝内胆管拡張症」申請数で推測される程度にとどまっていた。

今回仁尾班では ARPKD 以外のカロリ (Caroli) 病について疫学調査を行い、症状・診断法・合併症・肝移植の有無などを ARPKD と対比しつつ検討した。

B. 研究方法

1. 一次アンケート

「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疫学調査」の一環として、2000 年以降に新規に診断したカロリ (Caroli) 病症例の有無をアンケート調査した。

2. 二次アンケート

一次アンケートで対象疾患「有」の回答で、二次アンケートへの協力を了解した施設に対し二次アンケートを実施した。

C. 研究結果

1) 解析症例

一次調査で 35 例、二次調査で 12 例の回答を得た。生年月日などで判定可能な重複症例はなかった（男 7 例、女 5 例）。

2) 解析項目

(1) ARPKD かどうか

非 ARPKD 例	4(男 2、女 2、4-11 歳)
ARPKD 例	8(男 5、女 3、2 か月-16 歳)

(2) 症状（複数回答あり）

肝腫大があるが、明確な症状は乏しいと思われた。

	非 ARPKD	ARPKD
不明熱	0/4	4/8
上腹部痛	0/4	2/7
肝腫大	3/4	4/7
吐血	0/4	1/6
下血	0/4	1/6
その他	白色便 1	腹部膨満 1

(3) 診断に至る画像検査

腹部エコーは必ず行なわれているようであった。

	非 ARPKD	ARPKD
腹部エコー	4/4	7/8
腹部 CT	3/4	4/8
腹部 MRI	3/4	4/6

(4) 画像所見

比較的特異的とされる Central Dot Sign は非 ARPKD 例で記載されていない様子だった。

	非 ARPKD	ARPKD
多発性肝内胆管拡張	2/4	7/7
Cwnreal Dot Sign	0/4	4/7
多発性肝嚢胞の除外	3/4	6/7

(5) 合併症

非 ARPKD に特徴的な状態は検出されなかった。

	非 ARPKD	ARPKD
多発性肝膿瘍	0/4	0/7
肝細胞癌	0/4	0/7

慢性肝不全	0/4	2/7
門脈圧亢進症	2/4	2/7
肝肺症候群	0/4	0/7
肺高血圧	0/4	2/7
肝性脳症	0/4	2/7

(6) 肝および腎移植の実施

差は検出されなかった。

	非 ARPKD	ARPKD
肝移植の実施	0/3	2/8
腎移植の実施	1/3	1/8

(6) 予後

緩慢な進行が知られており、長期予後は成人期の調査を要すると思われた。

	非 ARPKD	ARPKD
死亡を確認	0/3	1/8

D. 考察

本邦でカロリ病として報告される病態において、ARPKD 以外の症例の存在が確認された。ARPKD はすでに「多発性嚢胞腎」として指定難病に指定されているが、同様の病態を示す非 ARPKD のカロリ病があること、腎移植を要した例も確認されたことは予後を考える上で意義があると思われた。

本症は症状が乏しく、肝腫大あるいはそのほかの理由で行なわれた腹部エコーで見出されることがあるが、検査されなければ発見されにくい疾患であることがこの調査でもうかがわれた。

進行も緩慢とされ、非 ARPKD 例では死亡例も確認されなかった。生命予後など長期予後の確認は成人期の調査を要すると思われた。

本症の病因は上皮細胞表面の一次繊毛の機能異常と推測され、ADPKD(*PKD1/2* 遺伝子異常)のほか、ネフロン嚢(*NPHP1-13* 遺伝子異常)、Joubert 症候群(*JBTS1-17* 遺伝子異常)など多彩な遺伝子異常の表現型とみられるが、症状と遺伝子を結びつける知識もあまり普及しておらず、研究機関で検討されるに至らない例があるものとみられる。

今後は成人領域に拡大した調査が望まれる。

E. 結論

本邦のカロリ(Caroli)病には、ARPKD 以外の疾患を含むことが明らかになった。

ARPKD 例はすでに指定難病であるので、積み残された fibrocystic disease 例を念頭に成人期の調査を進めたい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他

小児期に発症した肝内胆管減少症の全国調査（二次調査）

研究分担者

工藤 豊一郎 水戸済生会総合病院主任部長

研究要旨

乳児の肝内胆汁うっ滞症のひとつに、原因不明で予後の不良な paucity of intrahepatic bile duct が報告されているが、本邦での実態調査はまだない。

そこで、本邦で小児期に肝生検され肝内胆管減少症と診断された症例の詳細について、小児が受診する医療機関を対象とした全国調査を行った。

22 例（男 12 例、女 10 例）の報告があり、乳児期に肝生検が行われていたのは 16 例であった。死亡例は 2 例捕捉されたが、1 例は染色体異常例であり、もう 1 例は原因不明例と思われたがその特徴を抽出するには至らなかった。

肝内胆管減少症においては否定すべき疾患が多岐にわたり、その知識の普及もいまだ充分とは言えない。まずは知識の普及を図る必要があると思われた。その上で、予後の不良な Paucity of intrahepatic bile duct と判定すべき要件について、引き続き調査を要すると思われた。

研究協力者

杉浦 時雄 名古屋市立大学講師

A. 研究目的

肝内胆管減少症はもともと病理診断名であり、肝生検にて小葉間胆管の減少があり、画像検査などで肝外胆管には閉鎖がないものを指す。

乳児の肝内胆汁うっ滞症を鑑別するために肝生検が行われると、鑑別疾患として報告のある、原因不明で予後の不良な paucity of the intrahepatic bile duct かどうかが問題になることがある。乳児胆汁うっ滞症における肝内胆管減少症の鑑別診断は以下に列举する通りである。

表: 乳児の肝内胆汁うっ滞症で肝内胆管減少症をきたす疾患

Alagille syndrome

Neonatal Hepatitis

Alpha-1 anti-trypsin deficiency

Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis

Congenital Cytomegaloviral (CMV) Infection

Niemann-Pick type C

Mitochondrial DNA Depletion

ARC syndrome

Paucity of intrahepatic bile duct

これらのほか、移植肝でみられる拒絶反応や Stevens-Johnson 症候群など、免疫反応を介して vanishing bile duct syndrome を含む肝内胆管減少症がみられることがあり、やはり鑑別に含める必要がある。かつて neonatal hepatitis に分類されていた citrin deficiency や trisomy 21 に伴う一過性骨髄外造血 (TAM) も鑑別が考慮される。

肝内胆管減少症の病理所見の定義は研究者によってばらつきがあるが、少なくとも 5 個以上の門脈域を検索し、小葉間胆管数 / 門脈数比 () が約 0.5 以下であるものをさす。基準値は

0.9-1.8 とされる。

他疾患が否定され原因不明である場合に、予後の不良な Paucity of intrahepatic bile duct と判定すべきかはいまだよく分かっていない。

今回仁尾班では肝内胆管減少症について疫学調査を行い、その中で Paucity of intrahepatic bile duct が診断されているか、症状・診断法・合併症・予後などを乳児例とそれ以降に分けて検討した。

B. 研究方法

1. 一次アンケート

「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疫学調査」の一環として、2000 年以降に新規に診断した肝内胆管減少症症例の有無をアンケート調査した。

2. 二次アンケート

一次アンケートで対象疾患「有」の回答で、二次アンケートへの協力を了解した施設に対し二次アンケートを実施した。

C. 研究結果

1) 解析症例

一次調査で 142 例、二次調査で 24 例の回答を得た。生年月日などで判定可能な重複症例はなかった。うち 22 例（男 12 例、女 10 例）で肝生検が施行されており、これを対象とした。

2) 肝生検の時期

22 例中 16 例が乳児期に、2 例は幼児期に、3 例は学童期に肝生検が行われていた。多くは胆道閉鎖症の精査時に行われていたが、それ以外の時期の例も報告された。

3) 症状（複数回答あり）

乳児期例は黄疸、それ以降では血液検査の異常値を挙げる例が多かった。乳児期例で 1 例尿細管性アシドーシスが報告された。

乳児期例	それ以降
------	------

白色便	13/17	1/5
黄疸	15/16	3/5
肝腫大	8/15	2/5
脾腫	2/15	2/5
血液検査異常	13/16	5/5

4) 鑑別診断の過程

(1) Alagille 症候群の除外

	乳児期例	それ以降
できていない	5/17	1/5
臨床像で否定	9/17	3/5
遺伝子解析で否定	5/14	1/2

(2) ミトコンドリア肝症の除外

	乳児期例	それ以降
できていない	4/16	1/5
臨床像で否定	11/16	4/5
遺伝子解析で否定	0/8	0/1
酵素活性で除外	1/7	0/1

(3) シトリン欠損症の除外

	乳児期例	それ以降
できていない	1/17	0/5
臨床像で否定	6/16	5/5
遺伝子解析で否定	5/12	0/3
アミノ酸分析で除外	7/9	3/3

5) 合併症

	乳児期例	それ以降
多発性肝膿瘍	0/17	0/5
肝細胞癌	0/17	0/5
慢性肝不全	1/17	1/5
門脈圧亢進症	0/15	1/5
肝肺症候群	0/16	1/5
肺高血圧	1/14	0/5
肝性脳症	0/17	0/5

乳児期例には染色体異常 2 例、腸回転異常症 1 例がみられた。

(6)肝移植の実施

	乳児期例	それ以降
肝移植の実施	2/18	0/5

(7)予後

	乳児期例	それ以降
死亡を確認	2/18	0/4

死亡時期は生後 4 か月 1 例（染色体異常例、呼吸器感染を契機）、生後 8 か月 1 例（詳細不明）であった。

D. 考察

肝内胆管減少をきたす疾患は多岐にわたるが、いずれも稀少疾患であり、診断は容易でない。調査によってその中からさらに原因不明で予後の不良な paucity of intrahepatic bile duct を検出することは困難を伴っていた。予後不良例は検出されたが、何らかの特徴を抽出するには至らなかった。

今後、原因不明で予後の不良な paucity を検出するには、小児の肝生検例を検討する際の鑑別診断に関する知識の拡大が必要と思われた。

ことに、2014 年ごろから簡便になってきた Niemann-Pick type C のスクリーニングはほとんど行われていなかった。これは血中オキシステロール濃度測定であり、近年治療薬が入手できること、神経学的予後が不良とされ、従来国際的には脳死肝移植は禁忌とされてきた経緯もあり、除外診断は重要である。確定診断は培養線維芽細胞ないし骨髄泡沫細胞の Filipin 染色、あるいは遺伝子解析によるが、今後標準的な鑑別診断として乳児の肝生検例では精査されることが望まれる。

同様にミトコンドリア肝症もまだ精査を普及させる余地があると思われる。

さらに症例の捕捉には、稀少疾患であることから、今後成人領域に拡大した調査も選択肢と思われた。

E. 結論

本邦の肝内胆管減少症には、Paucity of intrahepatic bile duct を疑う予後不良例が存在したが、診断は明らかでなかった。

今後、肝内胆管減少をきたす疾患の知識の普及に努めるとともに、予後不良例の病因に迫る調査が望まれる。稀少疾患であり、対象を成人期に拡大して調査を進めたい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

原因不明肝硬変に関する研究

研究分担者	田尻 仁	大阪府立急性期・総合医療センター小児科
	工藤豊一郎	水戸済生会総合病院小児科
	村上 潤	鳥取大学周産期・小児医学

研究要旨

小児期の原因不明肝硬変の症例調査を行った。一次調査で 26 例あり、うち 4 例の二次調査結果を検討した。4 例中 3 例は肝障害の程度が軽く、また残る 1 例は死亡しており、今回の調査では成人移行症例を見いだせなかった。三次調査を計画中。

A. 研究目的

ウイルス肝炎、自己免疫性肝疾患などの原因が明らかでない原因不明肝硬変の存在は、成人領域では肝硬変症の 10-20%程度とされており、その原因の多くは非アルコール性脂肪肝炎によるもの（burn out NASH）と考えられているが、高齢者が多いなど小児領域とは臨床像が著しく異なる。一方、小児領域では本邦での調査はされておらず、その病態は明らかではない。

小児における原因不明肝硬変の実態を明らかにするため、胆道閉鎖症以外の小児期発症の稀少肝胆道疾患のうち、小児慢性特定疾患に挙げられている疾患の全国調査を行った。この中で「原因不明肝硬変」の頻度と臨床的特徴、予後を調査した。

B. 研究方法

以下のアンケート調査を行った。
一次調査対象は、日本小児科学会の研修施設 520 施設と日本小児外科学会専門医が在籍する施設 262 施設の計 782 施設に行い、2005 年～2014 年の過去 10 年間での、20 歳以下の対象疾患例の経験を尋ねた。519 施設(66.4%)から回答が得られた。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、対象症例

の診療情報を得た。

診療情報の項目は、生年月日、性別、診断日、診断の契機、家族歴、診断上重要な検査、除外した疾患（Alagille 症候群、ミトコンドリア病、シトリン欠損症、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、TJP2 異常症、先天性胆汁酸代謝異常症、チロジン血症 2 型、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、Niemann-Pick 病 C 型、1 アンチトリプシン欠損症、Wilson 病、自己免疫性肝炎、新生児ヘモクロマトーシス）、肝硬変合併症とその重症度、肝移植の有無、予後、現在の治療、厚労省の肝障害分類・身体活動制限分類、とした。

（倫理面への配慮）

二次調査の診療情報取得に際し、連結可能匿名化を行っており、解析した施設には症例の個人情報把握できない形で調査を行っている。

C. 研究結果

一次調査にて 26 例の原因不明肝硬変症例が存在した。このうち 4 例の二次調査結果が得られた。

2 例は生後 1 か月で診断、1 例は 1 歳 5 か月で診断された（1 例は不明）（表 1）。3

例で黄疸を認めたが、白色便・肝腫大は認めていない。

不明の1例を除き全例胆汁うっ滞を認めた。しかし画像所見・肝組織で典型的な肝硬変像を呈したのは1例のみであったが（表2）APRI 1以上（肝硬変の指標とされる）は2例で認めた。APRI 高値の症例（症例3）は予後不良で、残りの3例は予後良好であった（表5）。

除外診断としては、1例は臨床検査、特異的酵素活性、肝組織学的に除外されていた。2例はAlagille症候群、PFIC、先天性胆汁酸代謝異常症について臨床的に除外されていた（表3）。遺伝子診断はされていない。

併存疾患では、予後不良であった症例3で慢性肝不全、門脈圧亢進症、消化管出血、肝性脳症、成長障害を認めたが、予後良好の3例はこれらの併存疾患を認めなかった（表4）。

全例肝移植は行っておらず、肝障害分類・身体活動制限は生存例では程度が軽く、死亡例では重度であった（表5）。

D. 考察

肝硬変の診断は、血液・画像検査、APRIといった非侵襲的指標、肝組織像を総合的に判断されていると思われる。成人のガイドライン（肝硬変診療ガイドライン2015）でも種々の検査、指標を基に総合的に判断するとされており、今回の調査対象でも同様にされていると思われる。

原因不明肝硬変に何らかの先天代謝異常症や自己免疫性肝炎が潜在する可能性が言われているが、これらの除外診断は疾患特異的な検査で行われている症例は少なかった。3例は予後良好であったことを考慮すると、先天代謝異常症の可能性は低いかもしれない。

肝障害分類・身体活動制限と予後は強い相

関を認めた。4例中3例は肝障害の程度が軽く、また残る1例は死亡しており、今回の調査では成人移行症例を見いだせなかった。小児領域と成人領域では原因不明肝硬変の病態が異なると推定されるため、今後小児期発症の原因不明肝硬変の症例数やその実態について、さらなる調査が必要である。

E. 結論

今回の調査からは、原因不明肝硬変の診断にAPRIを含む血液・画像検査から総合的に判断する必要がある。
成人移行をした小児期発症の原因不明肝硬変の実態解明のため三次調査を計画している。

F. 健康危険情報

特になし。

（総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1 . 診断時の臨床所見

症例	年齢	診断時年齢	白色便	黄疸	肝腫大	脾腫
1	6 歳	1 か月	なし	あり	なし	なし
2	6 歳	1 か月	なし	あり	なし	なし
3	2 歳	1 歳 5 か月	なし	あり		あり
4	5 歳		なし	なし	なし	

表 2 . 診断時検査所見

症例	ALT	T-Bil	D-Bil	APRI	腹部 US 所見	腹部 CT 所見	肝生検所見
1	56	11.2	3.2	0.52	胆嚢開存なし	有変所見なし	胆汁うっ滞、細胞浸潤、巨細胞化
2	149	13.4	10.3	1.91			
3	279	26.8	18.9	14.1	肝硬変所見		
4	91			0,57			非特異的肝炎

表 3 . 除外診断

症例	Alagille 症候群	ミトコンドリア病	シトリン欠損症	PFIC	TJP2 異常症
1	臨床的に除外	判定不能	ND	臨床的に除外	判定不能
2	ND	ND	ND	臨床的に除外	ND
3	臨床的に除外	臨床的に除外	臨床的に除外	ND	ND
4	臨床的に除外	酵素活性	アミノ酸	臨床的に除外	ND

ND: 除外していない; PFIC: 原発性家族性肝内胆汁うっ滞症;

症例	先天性胆汁酸代謝異常症	チロジン血症 2 型	ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症	Niemann-Pick 病 C 型	1 アンチトリブシン欠損症
1	臨床的に除外	ND	ND	ND	ND
2	臨床的に除外		家族性高 chol 血症あり	ND	ND
3	ND	ND	臨床的に除外	臨床的に除外	臨床的に除外
4	臨床的に除外	アミノ酸	肝生検	肝生検	1AT

症例	Wilson 病	自己免疫性肝炎	新生児ヘモクロマトーシス
1	ND	ND	CT・MR 等で除外
2	ND	ND	ND
3	臨床的に除外	臨床的に除外	臨床的に除外
4	ND	診断基準	肝生検

表４．併存疾患

症例	肝細胞癌	慢性肝不全	門脈圧亢進症	消化管出血	肝肺症候群	肺高血圧症
1	なし	なし	なし	なし	なし	なし
2	なし	なし	なし	なし	なし	なし
3	なし	Grade C	あり	あり	なし	なし
4	なし	なし	なし	なし	なし	なし

症例	肝性脳症	網膜色素変性症	慢性呼吸器障害	成長障害	四肢の異常
1	なし	なし	なし	なし	なし
2	なし	なし	なし	なし	なし
3	Ⅲ度	なし	なし	あり	なし
4	なし	なし	なし	なし	なし

表５．予後

症例	肝移植	転帰	肝障害分類	身体活動制限
1	なし	軽快、終診	軽症	ア
2	なし	軽快、終診	軽症	ア
3	なし	死亡	重症	オ
4	なし	生存	軽症	ア

(参考資料)

厚労省の肝障害分類

検査項目/臨床所見	基準値	中等度の異常	高度異常
血清総ビリルビン (mg/dl)	0.3～1.2	2.0以上3.0以下	3.0超
血清アルブミン (g/dl) (BCG法)	4.2～5.1	3.0以上3.5以下	3.0未満
血小板数 (万/μl)	13～35	5以上10未満	5未満
プロトロンビン時間 (PT) (%)	70超～130	40以上70以下	40未満
腹 水	—	腹水あり	難治性腹水あり
脳 症 (表1)	—	I度	Ⅱ度以上

厚労省の身体活動制限分類

区 分	一 般 状 態
ア	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえるもの
イ	軽度の症状があり、肉体的労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできるもの 例え、軽い家事、事務など
ウ	歩行や身のまわりのことはできるが、時に少し介助が必要なこともあり、軽労働はできないが、日中の50%以上は起居しているもの
エ	身のまわりのある程度のことはできるが、しばしば介助が必要で、日中の50%以上は就床しており、自力では屋外への外出等がほぼ不可能となったもの
オ	身のまわりのこともできず、常に介助を必要とし、終日就床を強いられ、活動の範囲がおおむねベッド周辺に限られるもの

先天性門脈欠損症・門脈体循環短絡症の全国調査（二次調査）

研究分担者

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
工藤 豊一郎 水戸済生会総合病院主任部長

研究要旨

先天的な門脈欠損症もしくは低形成では門脈体循環短絡をきたし、先天性門脈体循環短絡症 型とも呼称される。新生児マススクリーニングにおいて血中ガラクトース高値を契機に診断される例が多いが、発生頻度の詳細は不明である。

また長期的には肝性脳症や精神発達遅滞、肝肺症候群、肺高血圧症、肝腫瘍など様々な合併症を引き起こすとされる。しかしながら剖検などで初めて気づかれる例もあり、その自然歴は不明である。よってその治療的介入の是非、内容（内科的/外科的）、タイミングなどは経験に基づいて実施されている現状である。

今回は先天性門脈欠損症・門脈体循環短絡症の全国調査から、現在の標準的な診断法や治療法、自然歴などを検討した。

研究協力者

坂本修

東北大学大学院医学系研究科

小児病態学分野特命教授

A. 研究目的

先天的な門脈欠損症もしくは低形成では門脈体循環短絡をきたし、先天性門脈体循環短絡症 型とも呼称される。短絡血管を通して肝臓で代謝されるべきガラクトース含む門脈血が体循環に流入するため、新生児マススクリーニングにおいて血中ガラクトース高値を契機に診断される例が多い。比較的本邦に多い（2-5 万人に 1 人）と推測されているが、詳細は不明である。

またガラクトース以外にも肝臓で代謝されるべきアンモニア、肺血管拡張物質などを含む門脈血が体循環に流入することで、長期的には肝性脳症や精神発達遅滞、肝肺症候群、肺高血圧症、肝腫瘍など様々な合併症を引き起こすとされる。しかしながら剖検などで初めて気づかれる例もあり、その自然歴は不明である。よってその治療的介入

の是非、内容（内科的/外科的）、タイミングなどは経験に基づいて実施されている現状である。

今回は先天性門脈欠損症・門脈体循環短絡症の全国調査をもとに、現在の標準的な診断法や治療法、自然歴などを検討した。

B. 研究方法

1. 一次アンケート

「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疫学調査」の一環として、2000 年以降に新規に診断した先天性門脈欠損症（低形成）・門脈体循環シャント症例の有無をアンケート調査した。

2. 二次アンケート

一次アンケートで対象疾患「有」の回答で、二次アンケートへの協力を了解した施設（67 施設、150 例分）に対し二次アンケートを実施した。

C. 研究結果

1) 解析症例

25 施設から 60 例分の回答をえた。このうち生年月日などから 3 例は同一症例と判定され、実症例は 56 例とした（男 27 例、女 28 例、不明（記載なし） 1 例）。

2) 診断

(1) 診断の契機(複数回答あり)

マスキング 29 (男 12、女 16、不明 1)

先天性心疾患 6(男 5、女 1)

乳児期の黄疸 3(男 2、女 1)

多呼吸 3(男 2、女 1)

発熱 2(男 2)

染色体異常 1(男 1)

その他 20

(2) 実施された検査（複数回答あり）

CT 45 件（うち造影あり 33 件）

腹部エコー 44 件

血管造影 24 件

MRI 15 件（うち造影あり 6 件）

門脈シンチ 6 件

（シャント率記載 5 件 0, 22.8, 76.1, 81.2, 89.5）

3) 病型と自然歴

(1) 短絡血管の部位

肝内 15

肝外 30

不明 4

記載なし 7

(2) 自然閉鎖の有無

はい 9（肝内 7、肝外 1、記載なし 1）

いいえ 38（肝内 7、肝外 29、記載なし 2）

不明 4

記載なし 5

4) 治療

(1) 外科的治療

IVR 7

一次的血管結紮術 10(2 例は IVR にも「はい」)

二次的血管結紮術 1

肝移植 6

生体肝移植 4

脳死肝移植 1

記載なし 1

5) 現在の重症度

(1) 神経症状

異常をみとめない 39

軽度（IQ70 未満、自立歩行可能）13

中等度（IQ50 未満、歩行不可能）1

高度（IQ35 未満やほぼ寝たきり）1

記載なし 1

(2) 門脈圧亢進症

なし（内視鏡は未施行）36

静脈瘤なし 6

静脈瘤あり、易出血性ではない 4

静脈瘤あり、出血既往あり 8

記載なし 1

(3) 肝肺症候群

低酸素血症なし 51

PaO2 80mmHg 未満（参考：SpO2 93-95%）1

記載なし 3

(4) 肺高血圧症

肺高血圧症なし 44

肺高血圧症あり

安静時平均肺動脈圧 25mmHg 以上 35mmHg 未満 2

安静時平均肺動脈圧 35mmHg 以上 2

記載なし 7

(5) 薬物療法

治療を要しない 38

何らかの薬物を用いた治療を継続している 13

疾患特異的な薬物治療が中断できない 1

記載なし 3

D. 考察

診断の契機として近年マススクリーニングによるガラクトース血症が注目されているが、これを契機で診断されるのは約半数であり、マススクリーニングでは半数の見落としがある。これは本症が先天代謝異常と異なり、授乳後の時間経過によってガラクトース値が大きく変動するため、全例を拾い上げられないものと推察される。

肝内シャント：肝外シャントの比は約 1：2 であり、肝外シャントはほとんど自然閉鎖が認められていない。外科的な治療については賛否があるものの、自然閉鎖を認められない症例のうちの 58% に外科的治療が実施されており、うち 6 例は肝移植が実施されていた。また、25% に継続的な薬物治療が必要とされた。

重症度として中等度から高度の神経症状を認める例があるものの、染色体異常・先天症候群をもつ例であり、先天性門脈欠損症・門脈体循環短絡症との直接の関係は不明である。予後を規定する可能性のある肺高血圧症・肺高血圧症が 5 例認められており、経年的な合併の増加についての調査が必要であると考えられる。

E. 結論

・マススクリーニングが契機で診断されるのは約半数である

- ・肝内シャント：肝外シャントは約 1：2 である
- ・肝外シャントはほとんど自然閉鎖しない
- ・自然閉鎖を認められない症例のうちの 58% に外科的治療が実施されていた
- ・肝移植が 6 例に実施されていた
- ・25% に何らかの内科的な薬物治療を継続的に要する

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 工藤豊一郎 先天性門脈欠損症 日本小児栄養消化器肝臓学会第 8 回卒後教育セミナー(2016 年 9 月 16 日 つくば市 文部科学省研究交流センター)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

わが国における新生児ヘモクロマトーシスの診断に関する 現状把握に関する研究

研究分担者 乾あやの 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 部長
工藤豊一郎 水戸済生会病院 小児科 部長

研究要旨

新生児ヘモクロマトーシス(NH)は、新生児期に肝不全で発症し、早期に死亡する予後不良な疾患であるが、病因として母子間の同種免疫である gestational alloimmune disease (GALD)であるという説が最も有力である。この病態であれば、胎児治療として高用量免疫グロブリン療法が有効である。しかし、NHの確立された診断基準はなく、新生児期の肝不全を来す疾患は、多岐にわたる。本研究ではわが国でNHと診断の現状を把握することを目的として、一次アンケート調査でNHを診療した7施設8症例の二次アンケート調査を行った。NHが確定診断できた症例は2例(25%)であり、それ以外の症例は、出生後の凝固障害と肝障害で診断していた。また、全例で新生児期に鑑別すべき代謝性肝疾患や感染症の検索はなされておらず、わが国でのNHの診断は臨床医の臨床診断に依存していた。新生児期に肝不全をきたす疾患はいずれも稀少で、確定診断には保険診療内での検査では不可能である。NHの確定診断のためには、新生児期に肝不全をきたす疾患を鑑別できる検査体制を国内で横断的に構築する必要がある。

A. 研究目的

新生児ヘモクロマトーシス(NH)は、新生児期に肝不全で発症し、早期に死亡する予後不良な疾患であるが、病因として母子間の同種免疫である gestational alloimmune disease (GALD)であるという説が最も有力である。この病態であれば、胎児治療として高用量免疫グロブリン療法が有効である。しかし、NHの確立された診断基準はなく、新生児期の肝不全を来す疾患は、多岐にわたる。そこで、本研究ではわが国でNHと診断の現状を把握する。

B. 研究方法

一次アンケート調査でNHを経験したと回答した7施設8例の臨床的特徴について二次アンケート調査票を配布し、後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

アンケートは、連結不可能匿名化したデータを用いて解析した。

C. 研究結果

1. 出生年は2009年から2014年で、男児4例、女児3例、記載なしが1例であった。
2. 診断時年齢は日齢2から10であった。
3. 7例(1例で記載なし)でPT INR値の上昇があり、2.29から24.3であった。
4. 肝への鉄沈着の診断
 - a) 腹部エコーは、6例(75%)で施行されていたが鉄沈着を示唆する肝エコー輝度の上昇の記載はなかった。

b) 腹部 CT は、4 例(50%)で施行され、そのうち 2 例で肝 CT 値が測定されていたが、1 例は鉄沈着を示唆する CT 値の上昇が認められたが、1 例はむしろ低下していた。

c) 腹部 MRI は、6 例(75%)で施行されており、鉄沈着を示唆する T2 強調画像での肝での信号低下は 3 例で認められた。

5. 肝外への鉄沈着の診断

a) 口唇生検は 2 例施行され、いずれも鉄沈着は認められなかった。

b) 1 例で剖検にて肝、脾、甲状腺に鉄沈着を認めた。

5. 家族歴で同胞に NH の発症を認めたのは 1 家系であった。

6. 新生児期に NH と鑑別すべき疾患の検索

a) チロジン血症 2 型を血漿アミノ酸分析から鑑別していたのは 2 例(25%)であった。

b) ニーマンピック病 C 型を骨髓検査や血中オキシステロール値から鑑別していた症例はなかった。

c) ミトコンドリア病を肝臓、繊維芽細胞、遺伝子検索を用いて鑑別していた症例はなかった。

d) シトリン欠損症をアミノ酸分析あるいは遺伝子診断で鑑別していたのは 1 例(12.5%)であった。

e) 胆汁酸代謝異常症を尿中胆汁酸分析から鑑別していたのは 2 例(25%)であった。

f) 先天性サイトメガロウイルス感染症は、7 例(87.5%)で血液の PCR あるいは IgM 抗体から鑑別しており、尿中 PCR を施行されている症例はなかった。

g) 先天性風疹症候群は、7 例(87.5%)で血清 IgM 抗体から鑑別していた。

h) 先天性梅毒は、3 例(37.5%)で血清 TPHA から鑑別していた。

i) 新生児血球貪食症候群は、骨髓検査での鑑別はされていなかった。

D. 考察

NH の診断の手がかりは表 1 に示した Whittington が提唱した基準が現時点では一般的である。この基準に該当した症例は 2 例(25%)であり、それ以外の症例は、出生後の凝固障害と肝障害で診断していた。また、全例で新生児期に鑑別すべき代謝性肝疾患や感染症の検索はなされておらず、わが国での NH の診断は臨床医の臨床診断に依存していた。

画像診断で肝の鉄沈着を診断したのは 4 例(50%)で、肝外臓器の鉄沈着は認めておらず、真の NH かどうかは不明であった。表 2 に示したように新生児期に肝不全をきたす疾患はいずれも稀少で確定診断には、保険診療内での検査では不可能である。

E. 結論

NH の確定診断のためには、新生児期に肝不全をきたす疾患を鑑別できる検査体制を国内で横断的に構築する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 藤澤知雄、十河剛、梅津守一郎、乾あやの．新生児胆汁うっ滞，周産期医学 2016;46(1):67-70
- 2) 乾あやの．胆道閉鎖症は本当に葛西手術が第一選択なのか？肝移植ではだめなのか？，肝胆膵 2016;72(3):501-504
- 3) 乾あやの、長坂博範．尿素サイクル異常症，肝胆膵 2016;72(4):671-676
- 4) 乾あやの．特殊治療(ウイルソン病に伴う肝硬変)，肝胆膵 2016;73(6):1122-1125
- 5) Ayano inui, Takuji Hashimoto, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Takeyori Saheki, Tomoo Fujisawa. Chronic hepatitis without hepatic steatosis caused by citrin deficiency in a child, Hepatology Research 2016;46:357-362

- 6) Hisamitsu Hayashi, Sotaro Naoi, Yu Hirose, Yusuke Matsuzaka, Ken Tanikawa, Koji Igarashi, Hironori Nagasaka, Masayoshi Kage, Ayano Inui, Hiroyuki Kusuha. Successful treatment with 4-phenylbutyrate in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 refractory to biliary drainage and bilirubin absorption, *Hepatology Research* 2016;36:192-200
 - 7) Kentaro Iwasawa, Wataru Suda, Tomoyuki Tsunoda, Manari Oikawa-Kawamoto, Shuichiro Umetsu, Ayano Inui, Tomoo Fujisawa, Hidetoshi Morita, Tsuyoshi Sogo, Masahira Hattori. Characterisation of the faecal microbiota in Japanese patients with paediatric-onset primary sclerosing cholangitis, *Gut* Month 2016;0(0):OPEN ACCESS
 - 8) Togawa T, Sugiura T, Kudo T, et al. .Molecular Genetic Dissection and Neonatal/Infantile Intrahepatic Cholestasis Using Targeted Next-Generation Sequencing. *J Pediatr.* 2016 Apr;171:171-7
2. 学会発表
- 1) Kentaro Iwasawa , Tsuyoshi Sogo , Toshifumi Yodoshi , Shuichiro Umetsu , Ayano Inui , Tomoo Fujisawa. Dysbiosis of the gut microbiota in primary sclerosing cholangitis (PSC) in children 25th Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2016 in Tokyo (2016.2.20-24 Tokyo)
 - 2) Shuichiro Umetsu , Ayano Inui , Kentaro Iwasawa ,Tomoyuki Tsunoda , Tsuyoshi Sogo , Haruki Komatsu , Tomoo Fujisawa. Clinical course and outcome of Primary Sclerosing Cholangitis /Autoimmune Hepatitis overlap Syndrome in Children:A single Center Retrospective Review, 25th Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2016 in Tokyo (2016.2.20-24 Tokyo)
 - 3) 十河剛、梅津守一郎、吉年俊文、岩澤堅太郎、乾あやの、藤澤知雄. 当科で実施した内視鏡的逆行性膵胆管造影 (ERCP) の検討, 第 33 回日本小児科学会神奈川県地方会 第 33 回神奈川小児科医会総会 (2016.3.12 横浜)
 - 4) 岩澤堅太郎、吉年俊文、梅津守一郎、藤巻孝一郎、内田孟、十河剛、福田晃也、笠原群生、乾あやの、藤澤知雄. 脳死肝移植により救命した Idiopathic copper toxicosis の男児例, 第 20 回ウイルソン病研究会学術集会 (2016.5.7 東京)
 - 5) 乾あやの. 肝臓における銅蓄積症, 第 20 回ウイルソン病研究会学術集会(2016.5.7 東京)
 - 6) 岩澤堅太郎、吉年俊文、梅津守一郎、内田孟、藤巻孝一郎、十河剛、福田晃也、笠原群生、乾あやの、藤澤知雄. 脳死肝移植で救命した Idiopathic copper toxicosis (ICT) の 1 例, 第 119 回日本小児科学会学術集会 (2016.5.13-15 札幌)
 - 7) 梅津守一郎、乾あやの、藤澤知雄. 小児期発症自己免疫性肝炎と原発性硬化性胆管炎合併例の臨床的検討, 第 52 回日本肝臓学会総会 (2016.5.19-20 千葉)
 - 8) 近藤宏樹、林久允、長谷川泰浩、別所一彦、鈴木光幸、乾あやの. フェニル酪酸ナトリウムの進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対する医師主導型治験について(進捗状況報告), 第 33 回日本小児肝臓研究会 (2016.7.2-3 岐阜)
 - 9) 梅津守一郎、角田知之、藤田真弥、熊谷淳之、笠原群生、衛藤義勝、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 黄疸で発症したニーマン・ピック病 C 型 (NPC) の 2 例, 第 33 回日本小児肝臓研究会 (2016.7.2-3 岐阜)

- 10) 近藤宏樹、林久允、長谷川泰浩、別所一彦、鈴木光幸、乾あやの、虫明聡太郎. 創薬に向けて～進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対する新規治療薬の医師主導型治験～, 第43回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2016.9.16-18 つくば)
- 11) 十河剛、梅津守一郎、乾あやの、藤澤知雄. 当科における内視鏡的逆行性膵管胆管造影施行例の解析から見た今後の展望, 第43回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2016.9.16-18 つくば)
- 12) Ayano Inui, Shuichiro Umetsu, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Akinari Fukuda, Mureo Kasahara, Akihiro Matsuura, Tomoo Fujisawa. A JAPANESE CHILD WITH IDIOPATHIC COPPER TOXICOSIS, World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (2016.10.5-8 Montréal, Canada)
- 13) Shuichiro Umetsu, Ayano Inui, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Tomoo Fujisawa. CLINICAL COURSE AND LONG-TERM OUTCOME OF PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS IN CHILDREN: A SINGLE CENTER RETROSPECTIVE REVIEW IN JAPAN, World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (2016.10.5-8 Montréal, Canada)
- 14) Yasuhiro Hasegawa, Kazuhiko Bessho, Hiroki Kondou, Kiyotaka Kosugiyama, Yoko Miyoshi, Koichi Ito, Ayano Inui, Hironori Nagasaka. EFFECTS OF BEZAFIBRATE ON THE CHOLESTASIS, PRURITUS AND DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH ALAGILLE SYNDROME, World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (2016.10.5-8 Montréal, Canada)
- 15) 乾あやの. ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症(LAL-D) - 小児内分泌学との接点, 第50回日本小児内分泌学会学術集会(JSPE) 第9回アジア太平洋内分泌学会(APPE) (2016.11.16 東京)
- 16) 乾あやの、梅津守一郎、笠原群生. 肝組織像で診断し 脳死肝移植で救命した Idiopathic copper toxicosis の1例, 第41回日本肝臓学会東部会 (2016.12.8-9 東京)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

表1: 新生児ヘモクロマトーシスの診断の手がかり

Whittington et al (J Pediatr 2009; 155: 566)

- 1) Vit. Kに反応しない肝原性の凝固異常
- 2) 敗血症に起因しないDIC
- 3) $PT \geq 20 \text{ sec}$ or $INR \geq 2$

上記の特徴があり、以下のうち一つを満たすもの

- a) MRIで肝以外の鉄沈着の証明
- b) 口唇の粘膜生検による鉄沈着の証明
- c) 同胞の新生児ヘモクロマトーシスの診断

表2 新生児肝不全をきたす疾患

a. Neonatal hemochromatosis

b. Infection

HSV, HHV6, CMV, HBV, Adenovirus, Enterovirus, Parvovirus, Sepsis

c. Metabolic/Inherent

Galactosemia, Tyrosinaemia type 1, Hereditary fructose intolerance, OTC deficiency, Urea cycle defects, Mitochondrial disorders, Niemann Pick Type C, Organic acidemia, Disorders of glycosylation, Peroxisomal disorders, PFIC

d. Toxic

Acetaminophen(transplacental passage)

e. Haematological malignancies

HLH, Leukemia, Hemangiomatosis

f. Anatomic/Perfusion

Fetal heart disease, Maternal shock

g. Others

Hypocortisolism

先天性高インスリン血症に関する研究

研究分担者 依藤 亨 大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科、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

研究要旨

新生児期・小児期の持続性低血糖症の主たる原因である先天性高インスリン血症は、適切に治療されないと高度の中樞神経後遺症をきたす。内科治療困難な場合は膵切除が行われてきたが、盲目的な膵全摘を行うと大部分の患者にインスリン依存性糖尿病が発症する。本症の適切な治療のためには、小児内分泌科医、小児外科医、新生児科医、病理医、放射線科医の協力による高度な診療体制が必要であるが、疾患の希少性から多くの症例の経験が困難であった。本研究では、本症の適切な診療のためのガイドラインを minds の手順に沿って小児内科・小児外科の協力により作成し公表した。さらに、次期改訂に備えて、より良いエビデンス集積のための診療現況調査を計画し調査票を作成した。

A 研究目的

新生児・乳児の希少難治性疾患で、高度の内科的・外科的診療体制が必要とされる先天性高インスリン血症の適切な診療のための分野横断的ガイドラインを作成して公開する。また、今後の改訂に向け、まだまだエビデンスレベルの低いこの領域の現状調査、エビデンスの構築をはかる。

B 研究方法

日本小児内分泌学会、日本小児外科学会の協力により、本症の診療に経験の深い医師が委員として参加した診療ガイドライン作成委員会を組織し、Minds の手順に沿ったガイドラインを作成した。また、次期改訂に向けて、より良いエビデンス構築のために我が国における外科手術を施行した症例の診療状況の再調査を計画し、調査票を作成した。

（倫理面への配慮）

ガイドライン作成は文献として公開されたエビデンスのもとに作成したもので、個人情報を取り扱っていない。また、診療方法の倫理性については推奨の作成段階において委員間で議論された。外科手術を施行した症例

の診療現況調査のための調査票については、国立成育医療研究センター倫理委員会と日本小児外科学会の承認を得ている。

C 研究結果

ガイドラインの対象、目的を明確にしたうえで、診療におけるクリニカルクエスション（CQ）を同定し、個々の CQ に対する系統的文献検索を行い、それぞれのエビデンスレベルを決定したうえで、CQ に対する推奨の作成、推奨のレベルと個々の項目に対する解説を付与した。作成したガイドラインはパブリックコメントの上で、両学会の承認をえて学会ホームページで公表した（資料 1）。

外科手術を施行した症例の診療状況の再調査については調査票作成、倫理委員会承認まで終了した（資料 2）。平成 29 年中に調査を行う予定である。

D 考察

ガイドラインは現時点での最新の成果を取り込んだものとなった。各学会のホームページに掲載して広く公開するとともに、両学会の合意を得て 2017 年に刊行予定の日本小児

内分泌学会ガイドライン集にも掲載の予定である。また、海外に向けての発信のために英文化して公開する予定とし原稿を作成した。国際的にも学会レベルで作成された本症診療のためのガイドラインは存在せず、注目されるものと思われる。

しかしながら、本疾患の理解、診療は日々進歩しており、次期改訂にむけてよりよいエビデンスの収集が必要である。また、ガイドラインにより診療状況に変化が出るかどうかを確認することも PDCA サイクルを回すうえで重要である。そのための準備として、現時点での診療状況を確認するための有意義な調査を行う準備が整った。

E 結論

世界初の学会レベルでの公式な手順に沿った先天性高インスリン血症診療ガイドラインを作成し、公開した。今後より多くの媒体を用いた広報を行うとともに、より良い次期改訂のためのエビデンスの収集のための準備が行えた。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

2017 年に予定

2 学会発表

2017 年に予定

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

先天性高インスリン血症診療ガイドライン

日本小児内分泌学会

依藤 亨 堀川玲子 長谷川奉延 安達昌功 曾根田瞬 皆川真規 位田 忍

日本小児外科学会

米倉竹夫 木下義晶 金森 豊 北川博昭 新開真人 佐々木英之 仁尾正記

平成 28 年 10 月 1 日 version 1.0

[1]

目 次

I.	はじめに.....	3
II.	病因・病態・診断.....	5
	表1 小児高インスリン性低血糖症の既知の原因.....	6
	先天性高インスリン血症診療のフローチャート.....	7
III.	血糖管理目標・初期治療.....	12
IV.	セカンドライン治療.....	14
V.	外科治療.....	19
VI.	治療の終了.....	23
VII.	今後の展望.....	24
VIII.	文献.....	24
	ガイドライン作成に関する事項.....	37
	保険収載に関する事項.....	40

I はじめに

A 本ガイドラインの対象疾患

- 1 18歳未満の先天性高インスリン血症（先天性高インスリン性低血糖症）
 - a 症候群性、非症候群性を含む（表1）
- 2 本ガイドラインがカバーしない範囲
 - a インスリノーマの診断が確定した患者
 - b 薬剤性高インスリン性低血糖症の診断が確定した患者
 - c その他、先天性高インスリン血症以外の原因による低血糖症であることが確定した患者
 - d 成人発症の高インスリン性低血糖症
 - e インスリン抵抗性に伴う高インスリン血症を示す患者

B 目的

以下のアウトカムを改善する

- 1 中枢神経後遺症（発達遅滞、てんかん）
- 2 治療後糖尿病の発症
 - 本ガイドラインは一般的な診療方針を示すものである。従って、診療方針を縛るものではなく、実際の診療は個々の患者の状態に応じて担当医が判断すべきものである。

C 想定される利用者

- 1 新生児・小児を診療する医師
- 2 小児内分泌を専門とする医師
- 3 小児外科を専門とする医師

D 疾患の概要

- 先天性高インスリン血症は新生児・乳児期の持続性低血糖症のうち最も多い疾患で、先天性のインスリン分泌過多による持続性低血糖をきたす。後天性に発症するインスリノーマや医原性的高インスリン血症、ダンピング症候群などは含まない。過去に膵島細胞症（nesidioblastosis）、乳児持続性高インスリン血性低血糖症（persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy, PHHI）と呼ばれていた疾患群とほぼ一致する概念であるが、膵島細胞症は病理学的概念であり、新生児の正常膵組織像としてもみられること、また乳児期以降に発症することもあることから先天性高インスリン血症（congenital hyperinsulinism, CHI）の用語を用いる（1, 2）。

- 生後間もなく発症し、多くは3・4か月以内に軽快する一過性のものと、以後も持続する持続性のものに大別されるが、持続性先天性高インスリン血症は乳児期以降に症状が明らかになることもある。平成21・22年度厚生労働科学研究による全国調査では一過性が約17,000出生に一人、持続性が約35,400出生に一人とされている(3)。
- 低血糖により意識障害、けいれんなどの症状をきたすほか、反復性・持続性低血糖により高頻度にてんかん、発達遅滞などの高度の中枢神経後遺症を残すため、適切な血糖値の管理が極めて重要である(4, 5)。
- 内科的治療として、高濃度ブドウ糖輸液、胃瘻・経管などによる持続注入、コーンスターチ・糖原病用フォーミュラなどの栄養療法のほか、膵β細胞のK_{ATP}チャネル開放剤であるジアゾキシド(保険適用)内服が使用されている。無効な場合の治療として、オクトレオチド(保険適用外)頻回・持続皮下注、グルカゴン(保険適用外)持続静注、副腎皮質ステロイド(保険適用外)静注、ニフェジピン(保険適用外)内服などが行われてきた(6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16)。
- 内科的治療により血糖が維持できない場合は、中枢神経後遺症をさけるために膵切除が行われてきた。膵全摘を行った場合は、多くの症例に術後インスリン依存性糖尿病が発症し、95%以上膵切除した45人の糖尿病発症率は術後11年で96%(17)、膵全摘を受けたびまん性病変の58人では術後14年で高血糖100%、インスリン依存性糖尿病91%であった(18)と報告されている。K_{ATP}チャネル遺伝子の父由来片アリル変異を持つものでは、胎児膵β細胞における体細胞変異として母由来アリルの喪失がおこることにより、局所性病変をきたすことがあり、遺伝子診断・¹⁸F-DOPA PETで診断できる可能性が高い(19, 20, 21, 22, 23, 24)。局所性病変を膵部分切除で取りきれた場合は後遺症なく治癒することができるが、膵頭部病変では胆管や主膵管などが近傍に存在するため、切除の際には注意が必要である。部分切除できない場合は、膵頭部切除のうえ、Roux-en-Yによる膵体尾部空腸吻合術を行うことが提唱されている(25)。K_{ATP}チャネル遺伝子の父由来片アリル変異以外の原因によるCHIは基本的にすべて膵全体のβ細胞に異常があるびまん性病変を示すが、少数例においては、膵の各部にモザイク状に異常β細胞が存在することが知られている(非典型的CHI)(26, 27, 28)。また、HRAS遺伝子の変異が証明されたCostello症候群でK_{ATP}チャネル遺伝子異常がないにもかかわらず、K_{ATP}チャネル性局所性病変と区別のつきにくい局所性病変を示した例も例外的に報告されている(29, 30)。
- 持続性でも一般には年齢とともに低血糖は軽快する傾向があり、内科治療を継続しているうちに、自然経過で治療不要になることがある(31)。治療後糖尿病の発症は内科治療を行った場合にもありうる(32)が、全摘を行ったものに比して圧倒的に少ない(5)。

II 病因・病態・診断

A 病因・病態（表 1）

1 病態

先天性のインスリン分泌過多による持続性低血糖をきたす疾患群で、生後間もなく発症し、多くは 3-4 か月以内に軽快する一過性のものと、以後も持続する持続性のものに大別されるが、持続性先天性高インスリン血症は乳児期以降に症状が明らかになることもある。

2 病因

一過性の本症は糖尿病母体児や、SGA 出生、新生児期の呼吸器、循環器疾患などに伴うことが多く、*HNF4A*、*HNF1A* 遺伝子異常や、一部の症候群に合併するものなどを除き、大部分は非遺伝性と考えられている。一方、持続性の本症は大部分が遺伝性の要因によると考えられている。近年、多くの遺伝子異常が同定されてきたが、原因遺伝子不明のものも多く、未解明の部分が残っている（6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16）。

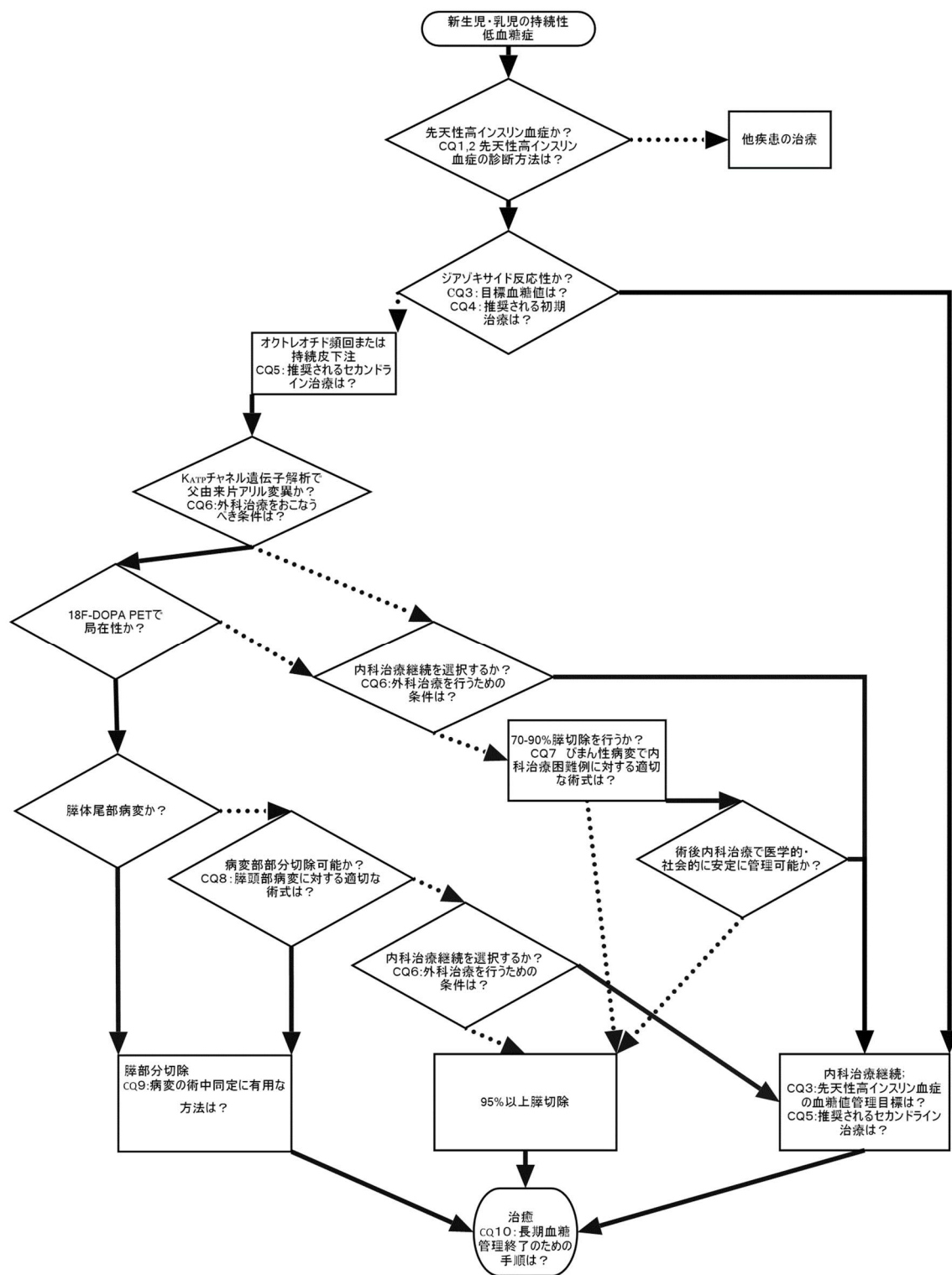
3 診断は低血糖時の比較的高インスリン血症を証明することで行われるが、どの程度の低血糖時にどの程度の高インスリン血症をカットオフとするのかは、明らかではなく、また明確に高インスリン血症を証明できないときも少なくない。

表1 小児高インスリン性低血糖症の既知の原因（後天性を含む）[6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16]

先天性 (CHI)	持続性 (非症 候 群 性)	<p>K_{ATP} チャンネル遺伝子異常</p> <p>SUR1 (<i>ABCC8</i>)</p> <p>Kir6.2 (<i>KCNJ11</i>)</p> <p>グルタミン酸脱水素酵素 (<i>GLUD1</i>) 遺伝子異常</p> <p><i>HNF4A</i> 遺伝子異常</p> <p>グルコキナーゼ (<i>GCK</i>) 遺伝子異常</p> <p><i>HADH</i> (short chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) 遺伝子異常</p> <p><i>UCP2</i> 遺伝子異常</p> <p>インスリン受容体遺伝子異常</p> <p>運動誘発性 (<i>SLC16A1</i> 遺伝子異常)</p> <p>6q24-TNDM の高血糖治癒後</p>	<p>AR、AD、父由来 片アリル変異+母 アリル喪失（局所 性）</p> <p>AD</p> <p>AD</p> <p>AD</p> <p>AR</p> <p>AD</p> <p>AD</p> <p>AD</p>
	持続性 (症候 群性)	<p>Beckwith-Wiedemann 症候群</p> <p>Congenital disorder of glycosylation 1a, 1b, 1t</p> <p>Sotos 症候群</p> <p>Mosaic Turner 症候群</p> <p>歌舞伎症候群など</p>	
	一 過 性	<p>糖尿病母体児</p> <p>SGA 出生児</p> <p>ストレス誘発性高インスリン血症</p> <p>母体リトドリン投与後</p> <p><i>HNF4A</i> 遺伝子異常</p> <p><i>HNF1A</i> 遺伝子異常</p>	<p>AD</p> <p>AD</p>
	後天性	<p>インスリン過多投与</p> <p>インスリノーマ</p> <p>インスリン自己免疫症候群（平田病）</p> <p>非インスリノーマ低血糖症候群（NIPHS）</p> <p>胃バイパス術後</p> <p>胃食道逆流噴門形成術後</p>	

AD、常染色体優性遺伝： AR、常染色体劣性遺伝

先天性高インスリン血症診療のフローチャート



——→ YES

- - - - -> NO

B 診断にかかる CQ

1 CQ1 低血糖が高インスリン血症によることの診断をするために必要な検査・所見は何か？

● 推奨

- 低血糖を認めた場合には、可能な限り治療開始前に下記の検査を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル A】

検体	検査項目
血液	CBC、CRP、血液一般生化学検査、電解質 血糖値 ^{*,**} インスリン [*] ・C ペプチド 血液ガス分析 [*] 遊離脂肪酸 アンモニア [*] 血中ケトン体・ケトン体分画 [*] 乳酸・ピルビン酸 ACTH・コルチゾル FT4・TSH GH・IGF-1 血清アシルカルニチンプロファイル（タンデム質量分析計） 血清保存（凍結） [*]
尿	検尿 [*] 尿有機酸分析 尿保存（凍結） [*]

* 必須

** 血糖値は簡易血糖測定器を用いず、血糖用採血管に採血して測定する。

- 低血糖時の検体を得られない場合は、血清アシルカルニチンプロファイルなどにより脂肪酸 β 酸化—カルニチン代謝異常症を除外した上で、管理下絶食試験（controlled fasting test）を行って低血糖を誘発したうえで、検査を行うことができる【推奨度 2、エビデンスレベル A】
- 血糖<50 mg/dL 時に採血した検体で下記の 3 基準のうち、
 (1) 2 つ以上満たす場合、または 1 つを満たし、かつ表 1 の後天性高インスリン性低血糖症の原因の存在か既知の原因遺伝子変異を同定した場合に高インスリン血症性低血糖症と確定診断する。

(2) 1つのみを満たす場合に疑診とする。【推奨度 1、エビデンスレベル B】

1. 血中インスリン値	>1 μ U/mL
2. グルカゴン 0.5-1 mg 筋注（静注）による血糖上昇	>30 mg/dL（15-45 分）
3. 正常血糖を維持するためのブドウ糖静注量（mg/kg/min）	>7（生後6か月未満）, 3-7（生後6か月以降）, >3（成人）,
【補助的所見】 血中 3-ヒドロキシ酪酸 （ β -ヒドロキシ酪酸） 血中遊離脂肪酸（FFA, NEFA）	<2 mmol/L (2000 μ mol/L) <1.5 mmol/L (1.5 mEq/L)

*血中 3-ヒドロキシ酪酸（ β -ヒドロキシ酪酸）のみ低値で遊離脂肪酸高値のときは脂肪酸 β 酸化異常症、カルニチン代謝異常症などを除外する必要があり、補助的所見のみで疑診としない。また、生後 48 時間以内の検査では、3-ヒドロキシ酪酸、遊離脂肪酸の評価は困難である。

*静注では 0.03 mg/kg でグルカゴン負荷を行うことも可能

*疑診例では、生後 48 時間以降に低血糖時グルカゴン負荷試験を含めた管理下絶食試験（controlled fasting test）が有用であるが、本症の診療に慣れた施設で十分な監視下で行うべきである。

*高インスリン性低血糖症と診断できても、それが低血糖の単一の原因でないことがあることに注意する。

● 解説

- 成人の低血糖症の大部分が医原性インスリン過多、インスリノーマ、ダンピング症候群などで占められるのに対し、小児では先天性高インスリン血症、内分泌異常、先天代謝異常を含む多くの鑑別診断がある。低血糖時にしか異常値を示さない項目も多く、低血糖(<50 mg/dL)時の検体（クリティカルサンプル）を採取することが重要である。
- 低血糖時の検体を得られない場合、患児の状態によっては管理下絶食試験を行って低血糖を誘発することができる(33)。脂肪酸 β 酸化異常症やカルニチン代謝異常症においては、絶食試験が不整脈を誘発して致命的となることもあり、低血糖の扱いに慣れた施設への入院管理下で行う必要がある。あらかじめタンデム質量分析計による血清アシルカルニチンプロファイル検査を行うことで、非空腹時であ

っても、大部分の脂肪酸 β 酸化異常症やカルニチン代謝異常症をスクリーニングすることができる。

- 新生児においては、生直後に一旦空腹時血糖値が生理的に低下し、その後徐々に上昇して生後 72 時間以降は平均 80 mg/dL 前後に安定化することが知られている (34)。生後 48 時間以降は、低血糖ストレスに対する応答の閾値も成人同様であるが、肝グリコーゲンなどのリザーブが少ないため小児では空腹時に血糖<70 mg/dL になりやすい (33)。グルコース応答性インスリン分泌も生後 72 時間以降は年長児同様となる (33)。また、生理的な生後の一過性低血糖の原因は相対的インスリン過多によると考えられており (35)、低出生体重児、早産児では著明な一過性血糖低下をみることがある。
- 低血糖時にインスリン分泌が過剰であることが本症の本質である。まず「低血糖時」を定義する必要があるが、上記の正常児の血糖推移より、生後 48 時間以降に血糖>60 mg/dL を維持できない場合に低血糖と考えるべきである (33)。生後 48 時間未満の場合は血糖<50 mg/dL が提唱されているが、出生体重、在胎週数など、さまざまな条件により正常血糖値が影響をうけるため、はっきりしない場合は生後 48 時間まで判定を伸ばすことができる。
- 低血糖時に観測される血中インスリン値をどこから異常とするかについては議論がある。通常の測定閾値を超えて測定されること自体を異常とするもの (6)から、より高い閾値を設定するものもある (11, 36)。インスリンが測定可能であることが CHI を示唆することは明らかであるが、診断確定とすることには問題があり、実際に最終診断が CHI でなくても血中インスリン値が測定される例もある (11)。インスリンノーマの場合は、低血糖時のインスリン>3 μ U/mL とすると、感度 93%、特異度 95%とされる (37)。その他の指標としてインスリン (pmol/L) / (血糖 (mmol/L) - 1.7) > 53.6 とすると感度、特異度 98%、C ペプチド (nmol/L) / (血糖 (mmol/L) - 1.7) > 0.61 では感度 95%、特異度 94%、血中インスリン/3-ヒドロキシ酪酸<2.7 mmol/L とすると感度特異度 100%などとされる (38)。先天性高インスリン血症においてもインスリン値よりも血中 C ペプチド (>0.5 ng/mL) の方が良い指標とする意見もある (39) が、低血糖時の検査として C ペプチド、プロインスリンは測定されないことも多いため、インスリン値のみを基準とする診断基準を設定した。
- 同様に、低血糖時の血中ケトン体、遊離脂肪酸値 (FFA) についても 3-ヒドロキシ酪酸 (β -ヒドロキシ酪酸) < 1.5 mmol/L, FFA < 1-1.5

mmol/L (33), 3-ヒドロキシ酪酸<0.5mmol/L, FFA<0.5mmol/L (36), 3-ヒドロキシ酪酸<1.8 mmol/L, FFA<1.7 mmol/L (39) や 3-ヒドロキシ酪酸<2.0 mmol/L, FFA<1.5 mmol/L (40) など様々な記載がある。成人インスリノーマでは血糖値<60mg/dL の際の 3-ヒドロキシ酪酸<2.7 mmol/L で感度、特異度 100%とする報告もある (37)。Van Veen ら(41)によると、生後 2 歳までの小児の 20 時間空腹後の血中 3-ヒドロキシ酪酸 は 0.91-3.31 mmol/L (平均 2.23)、FFA は 1.03-3.24 mmol/L (平均 2.15) であることから、診断基準として上記基準を設定した。

- 逆に低血糖時にインスリンが測定感度以下であっても必ずしも CHI を除外できない(36, 42)。インスリン分泌は episodic なことがあり、また血中半減期が短く (2%/分)、測定できないことがある。インスリンに比較して C ペプチドの半減期は長く、診断に適しているが、救急での測定は普及していない。グルカゴン負荷試験は、有用な指標の一つで低血糖時にグルカゴン皮下注 (または静注) で血糖上昇>30 mg/dL を示す場合に CHI を強く示唆することが知られている (6, 33, 36, 43)。
- 血糖値を維持できるグルコース静注量(Glucose Infusion Rate, GIR) は、その年齢での本来の糖新生量に一致する。新生児では 4-6 mg/kg/min であるが、成人では 1-2 mg/kg/min となり、小児期はその中間である。CHI は小児期にも発症することがあり、従来の 8-10mg/kg/min を一律に年長児にあてはめることができない (6, 11) ため、年齢別基準を設定した。
- 以上、いずれの測定値においても検査方法の標準化が行われていないため、カットオフ値を厳格にとらえることなく、臨床症状と併せて判定すべきである。

2 Q2 高インスリン性低血糖症から、先天性高インスリン血症を診断するために必要な検査・所見は何か？

● 推奨

- 高インスリン性低血糖症と診断した場合は、下記の間診・検査などにより後天性の高インスリン血症を除外する。【推奨度 1、エビデンスレベル A】
 - 病歴聴取 (胃バイパス術、胃食道逆流に対する噴門形成、糖尿病に対するインスリン・経口血糖降下薬治療歴)
 - 血中インスリン—C ペプチド比、抗インスリン抗体、膵画像検査 (症例に応じて造影 CT, 造影 MRI, 超音波内視鏡)

● 解説

- 先天性高インスリン血症を診断するためには、後天性の原因による高インスリン血性低血糖症を除外する必要がある。すなわち表 1 にあげた後天性高インスリン血症（インスリン過多投与、インスリノーマ、インスリン自己免疫症候群（平田病）、非インスリノーマ低血糖症候群（NIPHS）、胃バイパス術後、胃食道逆流に対する噴門形成術後、ダンピング症候群）を除外する（10）。
- そのために、手術などの病歴のほか、外因性インスリン注射の既往（血中インスリンと血中 C ペプチドの不一致でも検討できる）、臍画像検査（CT, MRI, 超音波内視鏡）、抗インスリン抗体検査が有用である。

III 血糖管理目標・初期治療

A 血糖管理目標・初期治療にかかる CQ

1 CQ3 先天性高インスリン血症の血糖値管理目標は？

● 推奨

- **先天性高インスリン血症では血糖>70 mg/dL を管理目標とする。【推奨度 1、エビデンスレベル B】**
- **中枢神経後遺症をきたす血糖値の閾値は、患児の状況によるため一定ではない。【推奨度 1、エビデンスレベル A】**

● 解説

- 高インスリン血症では、グリコーゲン分解や糖新生が抑制されるため、より高度の低血糖に陥りやすいことが知られており、拮抗ホルモンの分泌が始まる血糖値のレベル(70 mg/dL)を目標とすることが推奨されている（33, 44, 45）。
- 実際に低血糖による中枢神経後遺症を予防するために、血糖値をどの程度に維持するのが良いかについては、十分なエビデンスがない（33）。血糖値そのものだけでなく、年齢、けいれんや意識消失の有無、その時点での患児の状態（感染・発熱・低酸素症・虚血など）にも左右される（46）。血糖 45 mg/dL を下回る程度の低血糖でも、繰り返し反復すると有意の発達遅滞をきたすとされる（47）一方、正期産児では新生児期の血糖値を 47 mg/dL 以上に保てば 2 歳時点での発達に問題がないとする報告がある（48）。血糖値>70 mg/dL は安全サイドに立った管理目標で、これを下回った際に必ずしも中枢神経後遺症をきたすものではない。

2 CQ4 目標血糖値を維持するために推奨される初期治療は？

- 推奨

- ・ ブドウ糖持続静注により血糖目標値を維持する。【推奨度 1、エビデンスレベル A】
- ・ ブドウ糖持続静注で血糖目標が維持できて、静注が長期化する場合は、栄養療法（頻回哺乳、持続注入、コーンスターチ（9 か月以降）・糖原病用フォーミュラなど）への移行を試みる。【推奨度 1、エビデンスレベル A】
- ・ ブドウ糖持続静注により血糖値が維持できない場合、持続静注から離脱困難な場合には禁忌（心不全、肺高血圧など）でない限りジアゾキシド内服（5-15mg/kg/日、5 日間のトライアル）を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル A】
- ・ ジアゾキシド内服が有効で血糖目標が維持できる場合は、ブドウ糖静注から栄養療法（頻回哺乳、持続注入、コーンスターチ・糖原病用フォーミュラなど）への移行を試みる。【推奨度 1、エビデンスレベル A】
- ・ ジアゾキシド治療中は、在宅自己血糖測定による低血糖の有無、多毛・頻脈・浮腫の有無と血液生化学検査を定期的に行う。【推奨度 1、エビデンスレベル B】
- ・ ジアゾキシド内服で血糖値が維持できない場合、持続静注から離脱困難な場合は、すみやかにセカンドライン治療へ移行する。【推奨度 1、エビデンスレベル A】

- 解説

- ・ 脳の ATP 源はブドウ糖、ケトン体と乳酸で、脂質は利用できない。また、徐々に導入したケトン食療法などの特殊な状態を除き、主たる ATP 源はブドウ糖である（49）ため、ブドウ糖持続静注で血糖値 > 70 mg/dL 以上の維持を目標とする。一過性にも血糖値 < 45 mg/dL は避けることを目標とする（47, 48）。
- ・ ブドウ糖持続静注で、7 mg/kg/分以上のブドウ糖量が必要な場合は通常中心静脈の確保が必要である。
- ・ ブドウ糖持続静注では、ライントラブルなどで予期せぬ高度の低血糖をきたす可能性があり、また中心静脈ラインでは敗血症、血栓症などのリスクがある、自宅に戻るのが困難であるなどの理由から、状態が安定すれば、経腸栄養療法への移行が望まれる。軽症から症状が重くなるにつれて頻回栄養 > コーンスターチ・糖原病用フォーミュラ併用 > 持続注入（持続鼻注、胃瘻など）へと移行する（9, 50）。コーンスターチは高インスリン血症同様にグリコーゲン分解が抑制され

て低血糖を来す糖原病 1 型においては、持続注入よりも夜間低血糖の予防に有効であるとされており(51)、CHI においても糖原病用フォーミュラとともにしばしば使用されている(50, 52, 53, 54) が、重症例では有効性は高くない。消化酵素の成熟とのかかわりから、理論上生後 9-12 ヶ月以降が対象とされる(55)。糖原病用フォーミュラは蛋白・脂質の少ない夜間用 (GSD-N) が主に用いられている。先天性高インスリン血症におけるコーンスターチや糖原病用フォーミュラの使用については、『わかりやすい肝型糖原病食事療法』(2013 年度版) 母子愛育会が参考にできる。

- ジアゾキシドは K_{ATP} チャンネル開放剤で、 K_{ATP} チャンネル性 CHI と重症のグルコキナーゼ遺伝子異常症、*SLC16A1* 遺伝子異常症を除く大部分の CHI に有効であるが、新生児期発症の重症 CHI では K_{ATP} チャンネル性 CHI が多く、無効なことが多い (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16)。一旦血糖値が上昇しても数日で効果が減弱することがある。また、ジアゾキシドの血中半減期は小児で 9.5-24 時間とされ (52)、少なくとも 5 日間の経過後に効果を判定する。血中濃度の上昇にも一定の時間がかかる。15 mg/kg/日 で効果が見られない場合は不応性と判断する (6, 9, 10, 11, 12, 31, 50, 52)。長期に使用した場合の多毛と水分貯留が主な副作用であるが、その他にも好中球減少 (57)、肺高血圧 (57, 58)、奇異性低血糖 (59) などが報告されている。水分貯留により、頻脈、心不全、PDA の再開通などを来すことがあり (57, 58, 60)、特に低出生体重児への投与は慎重に行い、利尿剤の併用が望ましい。利尿剤としては、ループ利尿剤よりもサイアザイドの使用が推奨されている (9)。

IV セカンドライン治療

A セカンドライン治療にかかる CQ

1 CQ5 先天性高インスリン血症のセカンドライン治療の方針は？

- **推奨**
 - ジアゾキシド不応性の場合は、血糖維持のためのセカンドライン治療としてオクトレオチド皮下注、グルカゴン静注、カルシウム拮抗剤内服を順次試みる。【推奨度 1、エビデンスレベル A】
 - セカンドライン治療としてのステロイドの投与は勧められない【推奨度 2、エビデンスレベル B】
 - ジアゾキシド不応性の場合は、治療方針の決定のために病因診断を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル A】

ル遺伝子の両アリル変異または父由来片アリル変異の症例では持続皮下注射で 13 例全例に有効 (63)、Demirbilek(64)らの 28 例の使用例では 42.8%に有効で、長期使用に至った 12 例では肝機能障害と胆石・胆嚢炎などの胆道疾患が主な有害事象であったと報告されている。

- オクトレオチドの血中半減期は、約 100-105 分で、頻回皮下注射または持続皮下注射が必要である。血中濃度の安定化は早期に得られるため、効果が不十分な場合早期に増量できる。
- オクトレオチド治療の副作用として、投与初期の白色便、腹部症状、胆汁・胆泥の形成、低血圧 12% (最も高頻度) など (64, 31, 65) の頻度の高いもののほか、肝機能障害(66, 67, 68)、血小板減少、高カリウム血症、白血球増多、QT 延長 (69)、壊死性腸炎の発症(70)、長期大量使用時の成長障害 (63) などがあげられる。最も重要な副作用は壊死性腸炎で、致死になることがある(65)。現在までの発症例は、ほとんどが生後 30 日未満の使用例であるが、小児例も報告されている(71)、新生児に使用する場合は特に慎重に行うべき(9)であるが、乳児期以降でも注意は必要である。問題点として、長期使用中に効果が減弱することがある (tachyphylaxis) ほか、奇異性低血糖も報告されている(72)。使用中はこれらの副作用について定期的に検討を行う必要がある。
- グルカゴンはインスリンの効果に拮抗して、肝グリコーゲンの分解と糖新生を促進して血糖上昇をおこす。低血糖時に $30 \mu\text{g/kg}$ の筋注が治療として用いられるほか、単独またはオクトレオチドと併用で、持続静注が行われる (31)。持続皮下注射により長期管理に成功したとする報告もある (73, 74) が、注入ライン内で析出物を作ることが非常に高頻度で、現実には施行困難である(9)。
- ニフェジピンはカルシウム拮抗剤で膵β細胞へのカルシウム流入を介するインスリン分泌に拮抗する(31)。有効率は低い、特に術後残存低血糖症に対する有用性が報告されている(75, 76, 77)。
- ジアゾキシド不応性症例のおよそ 90%は、 K_{ATP} チャネル遺伝子変異陽性である (78, 79)。 K_{ATP} チャネル遺伝子 (*ABCC8*, *KCNJ11*) の父由来片アリル変異を持つものでは、膵局所性病変をとることがあり、膵部分切除で後遺症なく治癒できる可能性がある。セカンドライン治療によっても輸液離脱できない症例、セカンドライン治療で安定に管理できない症例においては、膵局所性病変の同定は極めて重要である (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 80)。父由来片アリル

変異を持つ場合にもびまん性病変を示すことがあるが、局所性病変をもつ可能性は少なくとも 50%とされており (9)、また日本人においては K_{ATP} チャンネル性本症の 84.2%が父由来片アリル変異をもつと報告されている (81)。

- 局所性病変は、腫瘍と異なり周囲の構造を圧排することがないため、通常の CT、MRI、血管造影などで同定されることはまれである。18-Fluoro-dihydroxy phenylalanine (^{18}F -DOPA)を用いた ^{18}F -DOPA PET は β 細胞の DOPA decarboxylase に選択的にとりこまれ、arterial stimulation venous sampling (ASVS) 法や経肝的選択的静脈採血法と比較して局所性病変の同定に有用であることが示されており、局所性病変の部位診断の第一選択である(19, 22, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88)。膵頭部にアーチファクトが出やすいほか、巨大病変(89)や取り込みの少ない小病変では、病変部部位の同定が困難なことがある(90)。

2 CQ6-1 局所性病変に対して外科治療をおこなうべき条件は？

● 推奨

- ^{18}F -DOPA-PET で膵体尾部病変が同定され、栄養療法・ジアゾキシドで血糖値が維持できない場合は膵部分切除を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル A】
- ^{18}F -DOPA-PET で膵頭部病変が同定され、栄養療法・ジアゾキシドで血糖値が維持できない場合は膵部分切除を考慮する。【推奨度 1、エビデンスレベル A】

● 解説

- 局所性病変では、病変部の部分切除により術後糖尿病なく治癒に至ることができる (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16)。栄養療法・ジアゾキシドを含む内科的治療で安定に血糖値が維持できない場合は手術による合併症のリスクを、内科治療中の低血糖による中枢神経後遺症のリスク+内科治療そのものによる負担と比較して治療方針を決定する。
- ^{18}F -DOPA PET による局所性病変の診断は、メタアナリシスによる pooled accuracy は 82%とされ (22)、また 2005 年に公表された標準プロトコルによる ^{18}F -DOPA PET/CT の診断は感度 94%、特異度 100%とされている (84)。アーチファクトの出にくい膵体尾部病変における診断特異度は極めて高いと考えられる。
- 膵体尾部病変では主膵管、胆管などの主要構造を手術によって損傷する可能性が少なく、仮に局所性病変が術中に同定できなかったと

しても ^{18}F -DOPA PET により同定された病変部とそれより尾側を併せて切除することで治癒できる可能性が高い。手術を前提に、小児外科医を含むチームで検討する。

- 一方、膵頭部病変では手術による主膵管、胆管の損傷の危険があるため核出術が困難な場合がある。特に新生児では主膵管は損傷してはじめてわかるとされ (91) 術後膵液漏をきたす可能性がある。核出困難例に対して、膵頭部切除に Roux-en-Y による膵体尾部空腸吻合術が行われる (25) が、手術侵襲は小さくない。セカンドラインを含む内科治療を継続することにより、自然軽快を目指すこととのリスクベネフィットを考慮する必要がある (92)。手術の可能性を考慮し、小児外科医を含むチームで検討する必要がある。
- 少数の症例集積研究ではあるが、先天性高インスリン血症に対する腹腔鏡手術実施例の報告 (93, 94, 95, 96) がある。エビデンスは限定的であるが、腹腔鏡手術による膵切除術は施設の経験を考慮して、実施は考慮しても良い。

3 CQ6-2 びまん性病変に対して外科治療を行うべき条件は？

● 推奨

- 遺伝子診断または ^{18}F -DOPA-PET で膵びまん性病変と考えられ、セカンドラインを含む内科治療で血糖値が維持できない場合は膵切除を考慮する。【推奨度 1、エビデンスレベル B】
- 95%以上の膵垂全摘は避けることが望ましい【推奨度 2、エビデンスレベル B】

● 解説

- 膵部分切除の範囲の定義は CQ7 解説のとおりである。
- 95%以上の膵垂全摘においても術後低血糖の残存も多く、内科治療が不要になることは少なく、インスリン依存性糖尿病の発症も高頻度である (17, 18, 91)。Beltrand ら(18)の 105 例の検討では、膵垂全摘後の低血糖残存率は 59%、術直後の高血糖は 53%で、13 年後の高血糖は 100%、インスリン依存性糖尿病は 14 年後で 91%とされ、Arya ら(17)の成績 (95%膵切除後の 45 人の糖尿病発症率は術後 11 年で 96%) と一致する。
- 一方、内科治療を継続した場合も低血糖症状は徐々に自然軽快していくことが多く、長期の継続により治療不要となることが多い (54, 63, 97)。内科治療のみ行った場合も糖尿病はおこりうるが、膵切除例と比較すると頻度は極めて低いことも報告されている (98)。神経学的予後も手術例が軽症とは言えないと報告されている(5, 99)。

- セカンドライン治療においても安定的な内科治療が困難な場合に 50－75%の膵切除を行って内科的治療を容易にする選択もある (9, 91)。何%までの膵切除で、将来的な糖尿病のリスクがどの程度になるかのまとまったデータはない。

V 外科治療

1 CQ7 びまん性病変で内科的治療困難例に対する適切な術式は？

● 推奨

- **びまん性病変に対する適切な膵切除範囲は確立されていないので明確な推奨を提示できない。【推奨度なし，エビデンスレベル C】**

● 解説

- 膵切除率 85%とは上腸間膜静脈の右側までの膵体尾部を切除するもの、95%とは総胆管の左側の大部分の膵頭部、膵鉤部および膵体尾部を切除するもの、98%切除は膵十二指腸動脈周囲に島状に残す以外のすべて切除するものをいう (100)。
- Near total (98%)切除をおこなっても正常血糖は 7~50%に得られるに過ぎず、低血糖の持続が 17~59%に、高血糖が 17~100%にみられるなど症例により様々な経過をたどるため、膵切除術率による術後の低血糖の改善や糖尿病などの合併症を術前に推測することは困難である (18, 100, 101, 102)。しかも術後遠隔期、特に思春期頃には 100%が糖尿病を発症し、91%がインスリン依存性となるとの報告がある (18)。
- 2004 年から 2012 年の 223 例のメタ検索でびまん性 97 例の切除量は中央値 98%で、わずか 23%が正常血糖で退院できたが、51% (40 例) は低血糖の治療を 38% (35 例) では高血糖の治療を要した (9)。
- 95%切除例についても低血糖が 60%に、術後遠隔期 (7.3~13 歳) には糖尿病の発症が 45~100%に認められる (17, 103, 104, 105) など 98%切除例と同様の成績である。
- 95%膵切除を施行し、22 例 (49%) でインスリンを要する高血糖を認めた。10 例は直後より必要となった。うち 4 例は一過性の使用であった。インスリンを必要とする症例は 7 年で 77%、11 年で 96%であった (17)。
- 1997 年から 2009 年までの 422 例の 12 論文の集計で、この中のびまん性と診断のついた 103 例は 80-98%切除しても、術後 36%で低血糖が再燃、31%で高血糖あるいは糖尿病を発症した。そのため、80-98%の膵切除をしても低血糖、高血糖のいずれかのコントロール

はついていないと報告されている。(106)

- 一施設で経験した 10 年間の 250 例のレビューではびまん性病変においては 50%が低血糖の持続、25%はインスリンが必要で 25%のみが血糖コントロール良好で根治的な治療は困難であったが術前よりは管理はしやすくなった (107)
- また 10 例の症例報告の結果はびまん性病変の 10 例の報告では、95%膵切除を受けた症例の全例で糖尿病を発症した。3 例は直後から残り 7 例は中央値で 8 年で発症している(105)。
- 術中術後合併症としては出血が多いが、95%切除例や再切除例では胆管損傷の頻度が高い (11.9%~22.2%, 108)
- 膵外分泌障害については 95%切除例で便中エラスターゼ I の異常が 72%に、有症状が 49%にみられるなど高頻度である (17)
- 内科的治療が困難な症例においては、95%以上の膵切除は低血糖の治療に有用であると報告されている。しかし一方、加齢に伴う糖尿病の術後合併症の発生のリスクが極めて高く、このため 95%以上の膵切除は避けるべきとの報告もある。びまん性病変でも加齢とともに maturation するという意見もある。以上より、びまん性病変に対しては膵切除術は低血糖の control に有用であるが、短期および長期の経過を考慮すると、推奨される適切な膵の切除範囲については確立されておらず、明確な推奨を提示することはできない。

2 CQ8 膵頭部の局所性病変に対する適切な術式は？

● 推奨

- 膵頭部の局所性病変に対しては、病変部の摘出(膵頭部切除、核出術)を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル C】
- 膵頭部切除を行った症例では正常膵組織の温存のために Roux-en-Y による残存した膵体尾部と空腸吻合を行う【推奨度 1、エビデンスレベル C】

● 解説

- 膵頭部局所性病変に対しては病変部の摘出術(膵頭部切除術、核出術)を行うべきであり、これにより病変の完全切除により術後グルコース投与が不要となり、大きな合併症も少なく良好な経過を得たと報告している (25, 109, 110)。
- 局所性病変の場合、その病変の大きさは大半が 1 cm未満であり、その病変部位が膵頭部のものが 50%を占める (25, 106)。
- 局所性病変かどうかの診断とともに、術前および術中におけるその病変部

位の同定は極めて重要である(107)。特に、病変部はたこ足状に広がっていることがあるため、病変部を残さないように術中病理を行い、切除範囲を十分評価する必要がある。なお膵頭部病変に対する鏡視下手術は推奨されていない(111)

- ジアゾキシドの反応が不良であり、遺伝子検査で K_{ATP} チャネル遺伝子の父由来片アリル変異をみとめれば局所性病変による可能性があると考えられ、病変部位の特定のための検査を行う
- 以前は膵頭部の局所性病変に対する術前の評価に動注カルシウム刺激試験(ASVS 法)を行い(静脈サンプリング)、病変部位の特定を行われていた(112)。
- しかし現在ではこのような症例に対する術前の病変部の同定には、 ^{18}F -DOPA PET/CT の検査が有用であると報告されている(113, 114)。 ^{18}F -DOPA PET による局所性病変の診断は、メタアナリシスによる pooled accuracy は 82%とされ (22)、また 2005 年に公表された標準プロトコルによる ^{18}F -DOPA PET/CT の診断は感度 94%、特異度 100%とされている (84)。一方、 ^{18}F -DOPA PET/CT による膵頭部局所性病変の正診率は 70-75%と報告されている(88, 114)。
- 術中における病変の診断に関しては、Palladino らは局所性 CHI の約 2/3 は視認あるいは触診で確認できると報告している(107)。また Adzick らは 38 例中 24 例において視認で病変を確認できたとしているが、経験値があがるにつれて視認できる確率が上がるデータも示しており、外科治療経験の重要性を強調している(110)。
- 術中超音波検査の有用性については von Rohden らの 5 例の局所性 CHI の検討において、3 例では超音波検査の所見が術前の ^{18}F -DOPA PET/CT で同定していた病変と大きさや局在がほぼ一致していたとしている(115)。また PET で同定できなかった病変を同定できた症例もあったとしている。また術中超音波検査では膵管や胆管の構造も確認できることから手術に有用な情報が得られるとしている。なお局所性病変に対する術中超音波所見としては周囲の膵組織より hypoechogenic であることが特徴である。(115)
- 膵頭部の局所性病変が術中の視診/触診/超音波検査で判別がつかない場合、および最終的な切除部位の確認には、膵臓の小葉ごとに多くの箇所を生検し、術中迅速病理診断が必要である。(102)
- 以上より術前の画像情報をもとに、術中には視診、触診、術中超音波検査、術中病理診断を組み合わせることで病変を同定することが重要である。
- 膵頭部病変が大きな症例、病変部位が膵頭部の膵管や胆管に近い症例

では、膵頭部切除を行うとともに正常膵組織を温存するために膵頭部切除後 Roux-en-Y による膵体尾部空腸吻合術を行なう。なお膵頭十二指腸切除は侵襲が大きすぎるためか報告は少ない。

- 膵頭部切除術および Roux-en-Y による残存した膵体尾部と空腸吻合術の手術時期については、明確な基準を示すエビデンスは見いだせなかったが、内科的治療が困難な場合には、年齢によらず適応があると考えられる。ただし、新生児期から乳児期では合併症リスクが高まる事も危惧されるので、小児内科と小児外科との綿密な連携の元で手術時期を決定することが望ましい。
- Adzick (110) らの報告では局所性 CHI の 38 例中のうち 19 例の膵頭部病変に対し膵頭部切除術に Roux-en-Y による膵体尾部空腸吻合術を行っている。膵頭部切除を行う際には胆道系の損傷や十二指腸の血行障害を起こさないために、上臍動静脈の温存を行う必要がある。Fekete ら (109) は 19 例の膵頭部限局性病変に対し同手術を行い低血糖は全例改善したものの、2 例に総胆管狭窄、1 例に乳糜腹水、1 例に膵液貯留、1 例に膵管吻合部狭窄の合併症を認めている。一方 Laje ら (25) は、膵頭部局所性病変の 23 例中 21 例に対し Roux-en-Y による膵体尾部空腸吻合術を、2 例に幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を行い、合併症なく術後正常な血糖になったと報告している。

3 CQ9 病変の術中同定に有用な方法は

- 推奨

- 視診および触診にて病変を確認する。【推奨度 1、エビデンスレベル C】
- 術中超音波検査を行い病変を確認する。【推奨度 2、エビデンスレベル C】
- 視診および触診で判別がつかない症例は複数箇所からの生検による術中迅速病理診断が必要である。【推奨度 1、エビデンスレベル B】

- 解説

- Palladino らは局所性 CHI の約 2/3 は視認あるいは触診で確認できると報告している(107)。また Adzick らは 38 例中 24 例において視認で病変を確認できたとしているが、経験値があがるにつれて視認できる確率が上がるデータも示しており、経験の重要性を強調している(110)。
- 術中病理診断は視認、触診で判別がつかない場合、特にびまん性病変ではほぼ必須である。生検部位は頭部、体部、尾部から 3-5mm 径でそれぞれ sampling する (110)。また病理所見の診断に関しても豊富

な経験が必要とされる (113)。

- 術中超音波検査の有用性については von Rohden らの 5 例の局所性 CHI の検討において、3 例では超音波検査の所見が術前の PET で同定していた病変と大きさや局在がほぼ一致していたとしている(115)。また PET で同定できなかった病変を同定できた症例もあったとしている。また術中超音波検査では膵管や胆管の構造も確認できることから手術に有用な情報が得られるとしている。一方で大きな分節型では全体を完全に描出できなかったともしている。また病変の描出所見としては周囲の膵組織より hypoechogenic であることが特徴である。(115)
- 以上より術前の画像情報をもとに、術中には視診、触診、術中超音波検査、術中病理診断を組み合わせることで病変を同定することが重要である。術中迅速病理診断は特に重要で、frozen section での確かな診断のできる病理医は診療チームに必須である。

VI 治療の終了

1 CQ10 内科的治療を終了するための条件は？

● 推奨

- ジアゾキシドは、臨床的に低血糖を認めない場合は徐々に減量して、1 mg/kg/日で中止を試みることができる。【推奨度 2、エビデンスレベル C】
- ジアゾキシド減量は、血糖測定値に基づいて行うが、母体糖尿病、SGA 出生など病歴から一過性本症が予想される場合は、血糖測定値が安定していれば 2 週間～1 ヶ月ごとに試みてよい。【推奨度 2、エビデンスレベル C】
- ジアゾキシド中止後は 7 日間の頻回血糖測定または持続血糖測定により低血糖の再発の有無を確認する。【推奨度 2、エビデンスレベル C】
- ジアゾキシド中止後は年齢に応じて 8～18 時間の空腹負荷により低血糖が起こらないことを確認する【推奨度 2、エビデンスレベル C】
- 食事療法を中止する場合は、中止後 7 日間の頻回血糖測定または持続血糖測定により低血糖の再発の有無を確認し、年齢に応じて 8～18 時間の空腹負荷により低血糖が起こらないことを確認する。【推奨度 2、エビデンスレベル C】

● 解説

- 持続性であっても CHI 患児の多くは、徐々に低血糖が軽快して薬物

療法不要になる (7, 10, 52) が、そこに至るまでの期間はさまざまに数か月から数年にわたり、一部は成人になっても治療が必要である。内科的治療の終了の判断は (1) 薬物療法を中止できるか? (2) 食事療法を中止できるか? の 2 段階に分かれるが、いずれの場合も治療中断のトライアルにより低血糖なく維持できるかを判断することになる。

- ジアゾキシドは <5 mg/kg/日 に減少していた場合に中止を試みることができるとするものもある (116) が、2 mg/kg/日 で中止後低血糖を来す症例もあり、1 mg/kg/日 を基準とした。中止後の低血糖の再発は大部分中止後 7 日以内であるとされる (117) ため、その間の血糖測定を重点的に行う。
- 一過性 CHI を臨床検査値から鑑別することは困難であるが、糖尿病母体児などの病歴、SGA 出生は一過性を強く示唆する (3)。

VII 今後の展望

CHI の新規治療として、持効性オクトレオチド (118)、GLP1 受容体拮抗剤 (119)、ランレオチド (120, 121)、インスリン受容体拮抗剤 (122)、パシレオチド (123)、 ω 3 不飽和脂肪酸 (124)、mTOR 阻害剤 (125) などの臨床試験が報告されており、水溶性グルカゴンの開発も進んでいる。近い将来に有用な治療法として確立する可能性があり、本ガイドラインもこれらの進歩を踏まえて改訂する必要性が生じる可能性がある。

VIII 文献

1. Advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in infants and children. Stanley CA. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:4857-9. 「高」
2. Mechanisms of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. De León DD, Stanley CA. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007;3:57-68. 「高」
3. 川北理恵、杉峰啓憲、長井静世、河井昌彦、楠田 聡、依藤 亨 本邦における先天性高インスリン血症の実態調査 日児誌 2011, 115:563-569. 「中」
4. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigné C, Barbier V, Nihoul-Fékété C, Saudubray JM, Robert JJ. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. Pediatrics. 2001;107:476-9. 「中」
5. Ludwig A, Ziegenhorn K, Empting S, Meissner T, Marquard J, Holl R; Diabetes Patienten-Verlaufsdokumentationssystem (DPV) Group, Mohnike

- K. Glucose metabolism and neurological outcome in congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg.* 2011;20:45-9. 「中」
6. Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, Brunelle F, Fournet JC, Robert JJ, Aigrain Y, Bellanné-Chantelot C, de Lonlay P. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:63. 「高」
 7. Senniappan S, Shanti B, James C, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35:589-601. 「高」
 8. Sweet CB, Grayson S, Polak M. Management strategies for neonatal hypoglycemia. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013;18:199-208. 「高」
 9. Lord K, De León DD. Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia: current insights into the pathogenesis and management. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013;2013(1):3. 「高」
 10. Arya VB, Mohammed Z, Blankenstein O, De Lonlay P, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Horm Metab Res.* 2014;46:157-70. 「高」
 11. Yorifuji T. congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19:57-68. 「高」
 12. Yorifuji T, Masue M, Nishibori H. Congenital hyperinsulinism: global and Japanese perspectives. *Pediatr Int.* 2014;56:467-76. 「高」
 13. Shah P, Demirbilek H, Hussain K. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infancy. *Semin Pediatr Surg.* 2014;23:76-82. 「高」
 14. Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62:1017-36. 「高」
 15. Vora S, Chandran S, Rajadurai VS, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infancy: Current Concepts in Diagnosis and Management. *Indian Pediatr.* 2015;52:1051-9. 「高」
 16. Stanley CA. Perspective on the Genetics and Diagnosis of Congenital Hyperinsulinism Disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:815-26. 「高」
 17. Arya VB, Senniappan S, Demirbilek H, Alam S, Flanagan SE, Ellard S, Hussain K. Pancreatic endocrine and exocrine function in children following near-totalpancreatectomy for diffuse congenital hyperinsulinism. *PLoS One.* 2014;9:e98054. 「中」
 18. Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB, Laborde K, Velho G, Verkarre V, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fékété C, Saudubray JM, Robert JJ, de

- Lonlay P. Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care*. 2012;35:198-203. 「中」
19. Gopal-Kothandapani JS, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: Role of fluorine-18L-3, 4 hydroxyphenylalanine positron emission tomography scanning. *World J Radiol*. 2014;6:252-60. 「高」
 20. Yang J, Hao R, Zhu X. Diagnostic role of 18F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2013;34:347-53. 「高」
 21. Treglia G, Mirk P, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Pediatr Radiol*. 2012;42:1372-9. 「高」
 22. Blomberg BA, Moghbel MC, Saboury B, Stanley CA, Alavi A. The value of radiologic interventions and (18)F-DOPA PET in diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism: systematic review and meta-analysis. *Mol Imaging Biol*. 2013;15:97-105. 「高」
 23. Banerjee I, Skae M, Flanagan SE, Rigby L, Patel L, Didi M, Blair J, Ehtisham S, Ellard S, Cosgrove KE, Dunne MJ, Clayton PE. The contribution of rapid KATP channel gene mutation analysis to the clinical management of children with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:733-40. 「中」
 24. Banerjee I, Avatapalle B, Padidela R, Stevens A, Cosgrove KE, Clayton PE, Dunne MJ. Integrating genetic and imaging investigations into the clinical management of congenital hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78:803-13. 「中」
 25. Laje P, Stanley CA, Palladino AA, Becker SA, Adzick NS. Pancreatic head resection and Roux-en-Y pancreaticojejunostomy for the treatment of the focal form of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg*. 2012;47:130-5. 「中」
 26. Rahman SA, Nessa A, Hussain K. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism. *J Mol Endocrinol*. 2015;54:R119-29. 「低」
 27. Sempoux C, Capito C, Bellanné-Chantelot C, Verkarre V, de Lonlay P, Aigrain Y, Fekete C, Guiot Y, Rahier J. Morphological mosaicism of the pancreatic islets: a novel anatomopathological form of persistent

- hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3785-93. 「中」
28. Hussain K, Flanagan SE, Smith VV, Ashworth M, Day M, Pierro A, Ellard S. An ABCC8 gene mutation and mosaic uniparental isodisomy resulting in atypical diffuse congenital hyperinsulinism. *Diabetes.* 2008;57:259-63. 「低」
 29. Sheffield BS, Yip S, Ruchelli ED, Dunham CP, Sherwin E, Brooks PA, Sur A, Singh A, Human DG, Patel MS, Lee AF. Fatal congenital hypertrophic cardiomyopathy and a pancreatic nodule morphologically identical to focal lesion of congenital hyperinsulinism in an infant with costello syndrome: case report and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol.* 2015;18:237-44. 「低」
 30. Gripp KW, Robbins KM, Sheffield BS, Lee AF, Patel MS, Yip S, Doyle D, Stabley D, Sol-Church K. Paternal uniparental disomy 11p15.5 in the pancreatic nodule of an infant with Costello syndrome: Shared mechanism for hyperinsulinemic hypoglycemia in neonates with Costello and Beckwith-Wiedemann syndrome and somatic loss of heterozygosity in Costello syndrome driving clonal expansion. *Am J Med Genet A.* 2016;170:559-64. 「低」
 31. Welters A, Lerch C, Kummer S, Marquard J, Salgin B, Mayatepek E, Meissner T. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:150. 「中」
 32. Gussinyer M, Clemente M, Cebrián R, Yeste D, Albisu M, Carrascosa A. Glucose intolerance and diabetes are observed in the long-term follow-up of nonpancreatectomized patients with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy due to mutations in the ABCC8 gene. *Diabetes Care.* 2008;31:1257-9. 「中」
 33. Thornton PS, Stanley CA, De León DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, Levitsky LL, Murad MH, Rozance PJ, Simmons RA, Sperling MA, Weinstein DA, White NH, Wolfsdorf JJ; Pediatric Endocrine Society. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015;167:238-45. 「高」

34. Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G, Voora S, Lilien LD. Plasma glucose values in normal neonates: a new look. *J Pediatr*. 1986;109:114-7. 「中」
35. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, De León DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, Levitsky LL, Murad MH, Simmons RA, Sperling MA, Weinstein DA, White NH, Wolfsdorf JL. Re-evaluating "transitional neonatal hypoglycemia": mechanism and implications for management. *J Pediatr*. 2015;166:1520-5.e1. 「中」
36. De León DD, Stanley CA. Determination of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27:763-9. 「高」
37. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, Andrews JC, Lloyd RV, Service FJ. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:1069–1073. 「中」
38. Nauck MA, Meier JJ. Diagnostic accuracy of an “amended” insulin-glucose ratio for the biochemical diagnosis of insulinomas. *Ann Intern Med*. 2012; 157:767–775. 「中」
39. Ferrara C, Patel P, Becker S, Stanley CA, Kelly A. Biomarkers of Insulin for the Diagnosis of Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infants and Children. *J Pediatr*. 2016;168:212-9. 「中」
40. 日本小児内分泌学会薬事委員会 高インスリン血性低血糖症の診断と治療ガイドライン 日児誌 2006; 110:1472-1474. 「高」
41. van Veen MR, van Hasselt PM, de Sain-van der Velden MG, Verhoeven N, Hofstede FC, de Koning TJ, Visser G. Metabolic profiles in children during fasting. *Pediatrics*. 2011;127:e1021-7. 「中」
42. Brady C, Palladino AA, Gutmark-Little I. A novel case of compound heterozygous congenital hyperinsulinism without high insulin levels. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2015;2015:16. 「低」
43. Finegold DN, Stanley CA, Baker L. Glycemic response to glucagon during fasting hypoglycemia: an aid in the diagnosis of hyperinsulinism. *J Pediatr* 1980;96:257-9. 「中」
44. Seaquist ER et al.: Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 36:1384-95e, 2013. 「高」

45. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines – Hypoglycemia: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 180–192. 「高」
46. Gataullina S, Dellatolas G, Perdrey H, Robert JJ, Valayannopoulos V, Touati G, Ottolenghi C, Dulac O, De Lonlay P. Comorbidity and metabolic context are crucial factors determining neurological sequelae of hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54:1012-7. 「中」
47. Lucas A, Morley R, Cole TJ: Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 297:1304-8, 1988. 「中」
48. McKinlay CJ, Alsweiler JM, Ansell JM, Anstice NS, Chase JG, Gamble GD, Harris DL, Jacobs RJ, Jiang Y, Paudel N, Signal M, Thompson B, Wouldes TA, Yu TY, Harding JE; CHYLD Study Group. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *N Engl J Med*. 2015;373:1507-18. 「高」
49. Vannucci RC, Vannucci SJ. Glucose metabolism in the developing brain. *Semin Perinatol*. 2000;24:107-15. 「高」
50. Arnoux JB, de Lonlay P, Ribeiro MJ, Hussain K, Blankenstein O, Mohnike K, Valayannopoulos V, Robert JJ, Rahier J, Sempoux C, Bellanné C, Verkarre V, Aigrain Y, Jaubert F, Brunelle F, Nihoul-Fékété C. Congenital hyperinsulinism. *Early Hum Dev*. 2010;86:287-94. 「高」
51. Shah KK, O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26:329-39. 「高」
52. Mohamed Z, Arya VB, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4:169-81. 「高」
53. 岩崎 陽子, 鴨田 知博, 滝沢 文彦, 小野 敏明, 大久保 久美子, 松井 陽 ジアゾキサイドおよびコーンスターチの併用療法を行っている乳児持続性高インスリン血症性低血糖(PHHI)の1例 ホルモンと臨床 54 巻 11 号 Page1037-1041(2006.11) 「低」
54. 松原 康策, 和田 珠希, 依藤 亨, 増江 道哉, 西堀 弘記, 磯目 賢一, 由良 和夫, 仁紙 宏之, 深谷 隆 3年間のオクトレオチド持続皮下注射により膝手術を回避できた先天性高インスリン血症 日児誌(0001-6543)115 巻 9 号 Page1445-1450(2011.09) 「低」

55. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, Eberschweiler PT, Gajdos V, Labrune P. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:27. 「高」
56. 登録特殊ミルク共同安全事業安全開発委員会編 2013 年度改訂「わかりやすい肝型糖原病食事療法」 母子愛育会
(<http://www.boshiaiikukai.jp/img/milk/kangata-togenbyo.pdf>)
57. Yildizdas D, Erdem S, Küçükosmanoglu O, Yilmaz M, Yüksel B. Pulmonary hypertension, heart failure and neutropenia due to diazoxide therapy. *Adv Ther.* 2008;25:515-9. 「低」
58. Demirel F, Unal S, Çetin II, Esen I, Arasli A. Pulmonary hypertension and reopening of the ductus arteriosus in an infant treated with diazoxide. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24:603-5. 「低」
59. Ponmani C, Gannon H, Hussain K, Senniappan S. Paradoxical hypoglycaemia associated with diazoxide therapy for hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Horm Res Paediatr.* 2013;80:129-33. 「低」
60. Yoshida K, Kawai M, Marumo C, Kanazawa H, Matsukura T, Kusuda S, Yorifuji T, Heike T. High prevalence of severe circulatory complications with diazoxide in premature infants. *Neonatology.* 2014;105:166-71. 「中」
61. Glaser B, Hirsch HJ, Landau H. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term octreotide treatment without pancreatectomy. *J Pediatr.* 1993;123:644-50. 「中」
62. Thornton PS, Alter CA, Katz LE, Baker L, Stanley CA. Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr.* 1993;123:637-43. 「中」
63. Yorifuji T, Kawakita R, Hosokawa Y, Fujimaru R, Matsubara K, Aizu K, Suzuki S, Nagasaka H, Nishibori H, Masue M. Efficacy and safety of long-term, continuous subcutaneous octreotide infusion for patients with different subtypes of KATP-channel hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78:891-7. 「中」
64. Demirbilek H, Shah P, Arya VB, Hinchey L, Flanagan SE, Ellard S, Hussain K. Long-term follow-up of children with congenital hyperinsulinism on octreotide therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3660-7 「中」
65. Testoni D, Hornik CP, Neely ML, Yang Q, McMahon AW, Clark RH, Smith PB; Best Pharmaceuticals for Children Act — Pediatric Trials

- Network Administrative Core Committee. Safety of octreotide in hospitalized infants. *Early Hum Dev.* 2015;91:387-92. 「中」
66. Avatapalle B, Padidela R, Randell T, Banerjee I. Drug-induced hepatitis following use of octreotide for long-term treatment of congenital hyperinsulinism. *BMJ Case Rep.* 2012;2012. 「低」
 67. Ben-Ari J, Greenberg M, Nemet D, Edelstein E, Eliakim A. Octreotide-induced hepatitis in a child with persistent hyperinsulinemia hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26:179-82 「低」
 68. Koren I, Riskin A, Barthlen W, Gillis D. Hepatitis in an infant treated with octreotide for congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26:183-5. 「低」
 69. Celik N, Cinaz P, Emeksiz HC, Hussain K, Çamurdan O, Bideci A, Döğ er E, Yüce Ö, Türkyılmaz Z, Oğ uz AD. Octreotide-induced long QT syndrome in a child with congenital hyperinsulinemia and a novel missense mutation (p.Met115Val) in the ABCC8 gene. *Horm Res Paediatr.* 2013;80:299-303. 「低」
 70. Laje P, Halaby L, Adzick NS, Stanley CA. Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Diabetes.* 2010;11:142-7. 「低」
 71. Hawkes CP, Adzick NS, Palladino AA, De León DD. Late Presentation of Fulminant Necrotizing Enterocolitis in a Child with Hyperinsulinism on Octreotide Therapy. *Horm Res Paediatr.* 2016 Feb 12. 「低」
 72. Abell SK, Teng J, Dowling A, Hofman MS, MacIsaac RJ, [Sachithanandan N](#). Prolonged life-threatening hypoglycaemia following dose escalation of octreotide LAR in a patient with malignant polysecreting pancreatic neuroendocrine tumour. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2015:140097. 「低」
 73. Neylon OM, Moran MM, Pellicano A, Nightingale M, O'Connell MA. Successful subcutaneous glucagon use for persistent hypoglycaemia in congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26:1157-61. 「低」
 74. Mohnike K, Blankenstein O, Pfuetzner A, Pötzsch S, Schober E, Steiner S, Hardy OT, Grimberg A, van Waarde WM. Long-term non-surgical therapy of severe persistent congenital hyperinsulinism with glucagon. *Horm Res.* 2008;70:59-64. 「低」

75. Baş F, Darendeliler F, Demirkol D, Bundak R, Saka N, Günöz H.
Successful therapy with calcium channel blocker (nifedipine) in persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;12:873-8 「低」
76. Durmaz E, Flanagan SE, Parlak M, Ellard S, Akcurin S, Bircan I. A combination of nifedipine and octreotide treatment in an hyperinsulinemic hypoglycemic infant. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6:119-21. 「低」
77. Koklu E, Ozkan KU, Sayar H, Koklu S, Keskin M. Treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia because of diffuse nesidioblastosis with nifedipine after surgical therapies in a newborn. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26:1153-6. 「低」
78. Snider KE, Becker S, Boyajian L, Shyng SL, MacMullen C, Hughes N, Ganapathy K, Bhatti T, Stanley CA, Ganguly A. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E355-63. 「中」
79. Kapoor RR, Flanagan SE, Arya VB, Shield JP, Ellard S, Hussain K. Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:557-64. 「中」
80. 長井静世、依藤 亨、土井拓、河井昌彦、百井 亨、岡本晋弥、土井隆一郎、中本裕士、増江道哉、加古伸雄、岡本浩之、加藤英治、長沖優子、上本伸二、中畑龍俊 集学的アプローチにより腫瘍核出術をしえた局所型先天性高インスリン血症 日本小児科学会誌 2009, 113; 838-849. 「低」
81. Yorifuji T, Kawakita R, Nagai S, Sugimine A, Doi H, Nomura A, Masue M, Nishibori H, Yoshizawa A, Okamoto S, Doi R, Uemoto S, Nagasaka H. Molecular and clinical analysis of Japanese patients with persistent congenital hyperinsulinism: predominance of paternally inherited monoallelic mutations in the KATP channel genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E141-5. 「中」
82. Ismail D, Hussain K. Role of 18F-DOPA PET/CT imaging in congenital hyperinsulinism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11:165-9. 「高」
83. Capito C, Khen-Dunlop N, Ribeiro MJ, Brunelle F, Aigrain Y, Crétolle C, Jaubert F, De Lonlay P, Nihoul-Fékété C. Value of 18F-fluoro-L-dopa PET in the preoperative localization of focal lesions in congenital hyperinsulinism. *Radiology.* 2009;253:216-22. 「中」

84. Mohnike K, Blankenstein O, Christesen HT, De Lonlay J, Hussain K, Koopmans KP, Minn H, Mohnike W, Mutair A, Otonkoski T, Rahier J, Ribeiro M, Schoenle E, Fékété CN. Proposal for a standardized protocol for 18F-DOPA-PET (PET/CT) in congenital hyperinsulinism. *Horm Res.* 2006;66:40-2. 「中」
85. Mohnike K, Blankenstein O, Minn H, Mohnike W, Fuchtnner F, Otonkoski T. [18F]-DOPA positron emission tomography for preoperative localization in congenital hyperinsulinism. *Horm Res.* 2008;70:65-72 「中」
86. Barthlen W, Blankenstein O, Mau H, Koch M, Höhne C, Mohnike W, Eberhard T, Fuechtner F, Lorenz-Depiereux B, Mohnike K. Evaluation of [18F]fluoro-L-DOPA positron emission tomography-computed tomography for surgery in focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:869-75 「中」
87. Ribeiro MJ, Boddaert N, Delzescaux T, Valayannopoulos V, Bellanné-Chantelot C, Jaubert F, Verkarre V, Nihoul-Fékété C, Brunelle F, De Lonlay P. Functional imaging of the pancreas: the role of [18F]fluoro-L-DOPA PET in the diagnosis of hyperinsulinism of infancy. *Endocr Dev.* 2007;12:55-66 「中」
88. Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, Scheuermann JS, Ernst LM, Freifelder R, Zhuang H, MacMullen C, Becker S, Adzick NS, Divgi C, Alavi A, Stanley CA. Accuracy of [18F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4706-11 「中」
89. Kühnen P, Matthae R, Arya V, Hauptmann K, Rothe K, Wächter S, Singer M, Mohnike W, Eberhard T, Raile K, Lauffer LM, Iakoubov R, Hussain K, Blankenstein O. Occurrence of giant focal forms of congenital hyperinsulinism with incorrect visualization by (18) F DOPA-PET/CT scanning. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81:847-54. 「低」
90. Masue M, Nishibori H, Fukuyama S, Yoshizawa A, Okamoto S, Doi R, Uemoto S, Tokumi T, Kasai T, Yorifuji T. Diagnostic accuracy of [¹⁸F]-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography scan for persistent congenital hyperinsulinism in Japan. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(3):342-6. 「中」
91. Barthlen W, Mohnike W, Mohnike K. Techniques in pediatric surgery: congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr.* 2011;75:304-10. 「中」

92. 増江 道哉, 西堀 弘記, 高田 勲矢, 依藤 亨 先天性高インスリン血症の
18F-DOPA PET による局在診断と治療予後 日児誌 2014, 118: 1342-1349.
「中」
93. Soheilipour F, Jesmi F, Ahmadi M, Pazouki A, Alibeigi P, Abdolhosseini
M. Minimally invasive surgical interventions in the treatment of primary
persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Arch Endocrinol
Metab. 2015;59:466-9. 「低」
94. Liem NT, Son TN, Hoan NT. Laparoscopic near-total pancreatectomy for
persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: report of two cases.
J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2010;20:115-7. 「低」
95. Blakely ML, Lobe TE, Cohen J, Burghen GA. Laparoscopic
pancreatectomy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy.
Surg Endosc. 2001;15:897-8. 「低」
96. Al-Shanafey S. Laparoscopic vs open pancreatectomy for persistent
hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. J Pediatr Surg. 2009;44:957-
61. 「中」
97. Murakami M, Mushiake S, Kashiwagi H, Etani Y, Miyoshi Y, Ozono K. A
case of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy successfully
managed with subcutaneous octreotide injection and nocturnal
intravenous glucose supply. Clin Pediatr Endocrinol. 2007;16:75-80.
「低」
98. Mazor-Aronovitch K, Landau H, Gillis D. Surgical versus non-surgical
treatment of congenital hyperinsulinism. Pediatr Endocrinol Rev.
2009;6:424-30. 「低」
99. Mazor-Aronovitch K, Gillis D, Lobel D, Hirsch HJ, Pinhas-Hamiel O,
Modan-Moses D, Glaser B, Landau H. Long-term neurodevelopmental
outcome in conservatively treated congenital hyperinsulinism. Eur J
Endocrinol. 2007;157:491-7. 「中」
100. Lovvorn HN 3rd, Nance ML, Ferry RJ Jr, Stolte L, Baker L, O'Neill JA Jr,
Schnauffer L, Stanley CA, Adzick NS. Congenital hyperinsulinism and the
surgeon: lessons learned over 35 years. J Pediatr Surg. 1999;34:786-92.
「中」
101. de Lonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet JC, Sempoux C, Dionisi
Vici C, Brunelle F, Touati G, Rahier J, Junien C, Nihoul-Fékété C, Robert
JJ, Saudubray JM. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism.
N Engl J Med. 1999;340:1169-75. 「中」

102. Suchi M, Thornton PS, Adzick NS, MacMullen C, Ganguly A, Stanley CA, Ruchelli ED. Congenital hyperinsulinism: intraoperative biopsy interpretation can direct the extent of pancreatectomy. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:1326-35. 「中」
103. Leibowitz G, Glaser B, Higazi AA, Salameh M, Cerasi E, Landau H. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis) in clinical remission: high incidence of diabetes mellitus and persistent beta-cell dysfunction at long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:386-92. 「中」
104. Shilyansky J, Fisher S, Cutz E, Perlman K, Filler RM. Is 95% pancreatectomy the procedure of choice for treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of the neonate? *J Pediatr Surg.* 1997;32(2):342-6. 「低」
105. Cherian MP, Abduljabbar MA. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (PHHI): Long-term outcome following 95% pancreatectomy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:1441-8. 「中」
106. Barthlen W, Mohnike W, Mohnike K. Techniques in pediatric surgery: congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr.* 2010;74:438-43. 「中」
107. Palladino AA, Stanley CA. A specialized team approach to diagnosis and medical versus surgical treatment of infants with congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg.* 2011;20:32-7. 「中」
108. McAndrew HF, Smith V, Spitz L. Surgical Complications of Pancreatectomy for Persistent Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy. *J Pediatr Surg.* 2003; 38: 13-16. 「低」
109. Fekete CN, de Lonlay P, Jaubert F, Rahier J, Brunelle F, Saudubray. The surgical management of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy. *J Pediatr Surg.* 2004; 39: 267-9. 「中」
110. Adzick NS, Thornton PS, Stanley CA, Kaye RD, Ruchelli E. A multidisciplinary approach to the focal form of congenital hyperinsulinism leads to successful treatment by partial pancreatectomy. *J Pediatr Surg.* 2004;39:270-5. 「中」
111. Pierro A, Nah SA. Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy. *Semin Pediatr Surg.* 2011;20:50-3. 「中」
112. Ferry RJ Jr, Kelly A, Grimberg A, Koo-McCoy S, Shapiro MJ, Fellows KE, Glaser B, Aguilar-Bryan L, Stafford DE, Stanley CA. Calcium-stimulated

- insulin secretion in diffuse and focal forms of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr*. 2000;137:239-46. 「中」
113. Barthlen W. Surgery in congenital hyperinsulinism-tips and tricks not only for surgeons. A practical guide. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20(1):56-9. 「中」
114. Zani A, Nah SA, Ron O, Totonelli G, Ismail D, Smith VV, Ashworth M, Blankenstein O, Mohnike W, De Coppi P, Eaton S, Hussain K, Pierro A. The predictive value of preoperative fluorine-18-L-3,4-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography-computed tomography scans in children with congenital hyperinsulinism of infancy. *J Pediatr Surg*. 2011;46:204-8. 「中」
115. von Rohden L, Mohnike K, Mau H, Eberhard T, Mohnike W, Blankenstein O, Empting S, Koch M, Füchtner F, Barthlen W. Visualization of the focus in congenital hyperinsulinism by intraoperative sonography. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20:28-31. 「低」
116. Arya VB, Flanagan SE, Kumaran A, Shield JP, Ellard S, Hussain K, Kapoor RR. Clinical and molecular characterisation of hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infants born small-for-gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98:F356-8. 「中」
117. Touati G, Poggi-Travert F, Ogier de Baulny H, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fekete C, Czernichow P, Saudubray JM. Long-term treatment of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy with diazoxide: a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria. *Eur J Pediatr*. 1998;157:628-33. 「中」
118. Le Quan Sang KH, Arnoux JB, Mamoune A, Saint-Martin C, Bellanné-Chantelot C, Valayannopoulos V, Brassier A, Kayirangwa H, Barbier V, Broissand C, Fabreguettes JR, Charron B, Thalabard JC, de Lonlay P. Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long-acting release octreotide. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:333-9. 「低」
119. Calabria AC, Li C, Gallagher PR, Stanley CA, De León DD. GLP-1 receptor antagonist exendin-(9-39) elevates fasting blood glucose levels in congenital hyperinsulinism owing to inactivating mutations in the ATP-sensitive K⁺ channel. *Diabetes*. 2012;61:2585-91. 「中」
120. Modan-Moses D, Koren I, Mazor-Aronovitch K, Pinhas-Hamiel O, Landau H. Treatment of congenital hyperinsulinism with lanreotide acetate (Somatuline Autogel). *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2312-7. 「低」

121. Kühnen P, Marquard J, Ernert A, Meissner T, Raile K, Wannenmacher G, Blankenstein O. Long-term lanreotide treatment in six patients with congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr.* 2012; 78:106-12. 「低」
122. Corbin JA, Bhaskar V, Goldfine ID, Issafras H, Bedinger DH, Lau A, Michelson K, Gross LM, Maddux BA, Kuan HF, Tran C, Lao L, Handa M, Watson SR, Narasimha AJ, Zhu S, Levy R, Webster L, Wijesuriya SD, Liu N, Wu X, Chemla-Vogel D, Lee SR, Wong S, Wilcock D, Rubin P, White ML. Inhibition of insulin receptor function by a human, allosteric monoclonal antibody: a potential new approach for the treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia. *MAbs.* 2014;6:262-72. 「低」
123. de Heide LJ, Laskewitz AJ, Apers JA. Treatment of severe postRYGB hyperinsulinemic hypoglycemia with pasireotide: a comparison with octreotide on insulin, glucagon, and GLP-1. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10:e31-3. 「低」
124. Skae M, Avatapalle HB, Banerjee I, Rigby L, Vail A, Foster P, Charalambous C, Bowden L, Padidela R, Patel L, Ehtisham S, Cosgrove KE, Dunne MJ, Clayton PE. Reduced Glycemic Variability in Diazoxide-Responsive Children with Congenital Hyperinsulinism Using Supplemental Omega-3-Polyunsaturated Fatty Acids; A Pilot Trial with MaxEPA(R.). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:31. 「中」
125. Senniappan S, Alexandrescu S, Tatevian N, Shah P, Arya V, Flanagan S, Ellard S, Rampling D, Ashworth M, Brown RE, Hussain K. Sirolimus therapy in infants with severe hyperinsulinemic hypoglycemia. *N Engl J Med.* 2014;370:1131-7. 「中」

ガイドライン作成に関する事項

A. 作成の経緯

本症は新生児・乳児の超希少難治性疾患であるため、臨床試験が困難で診療はエキスパートオピニオンによるところが大きく、診療方針も施設により異なってきた。学会レベルで策定したガイドラインとしては、2006年に日本小児内分泌学会薬事委員会が策定したもの（日本小児内分泌学会 2006）が唯一のガイドラインであるが、本症の診療に必須である外科的対応についての方針、さらに近年の本症診療の進歩をとりこんで、日本小児内分泌学会、日本小児外科学会の合同ガイドラインとして新たに策定するものである。策定は、平成 27 年度厚生労働省「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」班（研究代表者 東北大学 仁尾

正記)の一環として行われた。

B. 策定委員

日本小児内分泌学会

委員	委員所属	専門領域
依藤 亨 (委員長)	大阪市立総合医療センター 小児代謝・内分泌内科	小児科専門医 内分泌代謝科 (小児科) 専門医 臨床遺伝学専門医
堀川玲子	国立成育医療研究センター 内分泌代謝科	小児科専門医 内分泌代謝科 (小児科) 専門医
長谷川奉延	慶應義塾大学 小児科	小児科専門医 内分泌代謝科 (小児科) 専門医
安達昌功	神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科	小児科専門医 内分泌代謝科 (小児科) 専門医
曾根田瞬	聖マリアンナ医科大学 小児科	小児科専門医
皆川真規	千葉県こども病院 内分泌科	小児科専門医 内分泌代謝科 (小児科) 専門医
位田 忍	大阪府立母子保健総合医療センター 消化器内分泌科	小児科専門医 内分泌代謝科 (小児科) 専門医 日本小児栄養消化器肝臓学会認定医

日本小児外科学会

委員	委員所属	専門領域
米倉竹夫	近畿大学医学部奈良病院 小児外科	外科専門医 小児外科専門医
木下義晶	九州大学 小児外科	外科専門医 小児外科専門医
金森豊	国立成育医療研究センター 外科	外科専門医 小児外科専門医
北川博昭	聖マリアンナ医科大学 小児外科	外科専門医 小児外科専門医
新開真人	神奈川県立こども医療センター 外科	外科専門医 小児外科専門医
仁尾正記	東北大学 小児外科	外科専門医 小児外科専門医

佐々木英之	東北大学 小児外科	外科専門医 小児外科専門医
-------	-----------	------------------

【作成委員の利益相反】

各作成委員に本ガイドライン作成における利益相反について報告を受けたが、それに該当する事実は認められなかった（日本医学会「医学研究の COI マネージメントに対するガイドライン」（平成 23 年）に拠る）。

C. 作成のための資金源

このガイドライン作成に要した資金は平成 27 年度厚生労働省「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」班（研究代表者 東北大学 仁尾正記）によるものである。

D. 作成の経過

1. 現状把握の方法

平成21～22 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「先天性高インスリン血症の実態把握と治療適正化に関する研究」班全国調査による。

2. システマティックレビューと推奨作成

(1) システマティックレビューに関する項目

① Pubmed (2016 年 3 月 31 日以前)

((congenital) AND hyperinsulinism) OR ((hyperinsulinemic) AND hypoglycemia))で検索された 1698 文献から、英文以外、2005 年以前の review, 明らかに異なるテーマ (lipodystrophy, diabetes mellitus, ヒト以外, インスリン抵抗症等) を除く 718 文献

② 医学中央雑誌

先天性高インスリン血症で検索された 254 文献から会議録を除く 95 文献

③ ガイドライン委員の判断により必要とされる文献

(2) 文献のエビデンスレベル

1. 「高」システマティックレビュー (SR)、メタアナリシス (MA)、ランダム化比較試験 (RCT)
2. 「中」観察研究 (OS)、コホート研究、ケースコントロール研究
3. 「低」症例蓄積 (CS)、症例報告、専門委員会や専門家個人の意見 (EO)

(3) エビデンス総体のエビデンスの強さ

1. レベル A (強) : 効果の推定値に強く確信がある
2. レベル B (中) : 効果の推定値に中等度の確信がある
3. レベル C (弱) : 効果の推定値に対する確信は限定的である
4. レベル D (とても弱い) : 効果の推定値がほとんど確信できない

(4) 推奨の強さ

1. 強さ「1」 (強い推奨)
2. 強さ「2」 (弱い推奨)
3. 強さ「なし」 (明確な推奨ができない)

3. 外部評価

学会 HP 上での学会員からの意見聴取およびガイドライン委員会による評価)

- ① 日本小児内分泌学会理事会レビュー (2016 年 7 月 5-15 日)
- ② 日本小児内分泌学会理事会承認 (2016 年 7 月 16 日)
- ③ 日本小児内分泌学会評議員意見聴取 (2016 年 7 月 19-31 日)
- ④ 日本小児内分泌学会ガイドライン委員会の評価と提言 (2016 年 7 月 19 日-31 日)
- ⑤ 日本小児外科学会内意見聴取 (2016 年 8 月 1-15 日)
- ⑥ 日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会レビュー (2016 年 8 月 15-9 月 4 日)
- ⑦ 日本小児外科学会理事会審議 (2016 年 9 月 5-9 月 12 日)
- ⑧ 日本小児外科学会承認 (2016 年 9 月 13 日)

E. 改訂の時期

本診療ガイドラインは公開 5 年以内に改訂を行う予定である。改訂に係る作成委員会は日本小児内分泌学会理事会および日本小児外科学会理事会の指示により組織する。なお、本診療ガイドラインの内容に重大な影響を与えと考えられるあらたな状況が発生し、日本小児内分泌学会理事会あるいは日本小児外科学会理事会が緊急を要すると判断した場合には、「提言」として修正を行うことがある。

保険収載に関する事項

本ガイドライン中の下記薬剤、検査は平成 28 年 8 月 1 日時点で保険適用外である。

(治療薬)

オクトレオチド、グルカゴン、ニフェジピン

(検査)

18F-DOPA PET、インスリンと C ペプチドの同時測定
遊離脂肪酸 (FFA)

記載する項目は記載を、選択する項目はあてはまる項目に丸をつけてください									
患者背景									
	患者番号(施設ごとにわかる番号をつけてください)たとえばSE-1など	No.							
	年齢(現在)	歳							
	性別	男:女							
	遺伝子検索結果	両親由来のKATP変異	父親由来のKATP変異(ABCC8)	父親由来のKATP変異(KCNJ11)	遺伝子異常なし	未実施	その他()		
手術前									
	手術決定の要因	内科治療の限界	病変の拡がり	その他()					
	PET結果								
	局在	限局型膵頭部・鉤部	限局型:膵体部	限局型:膵尾部	限局型:頭・鉤・体部	限局型:体・尾部	びまん型	局在不明	
	病型	限局型	びまん型						
	ASVS	した:しない; 有効・無効	コメント:						
	最終術前診断	局在型(局在	びまん型						
	手術時年齢	歳 カ月							
	予定術式	膵頭(鉤)部切除	膵体部切除	膵尾部切除	膵頭体部切除	膵体尾部切除	膵部分切除	膵垂全摘(%)	膵頭十二指腸切除
手術									
	術中診断	エコー した:しない; 有効・無効	迅速病理 した:しない; 有効・無効	肉眼所見 有効・無効					
	切除範囲	膵頭・鉤部切除	膵体部切除	膵尾部切除	膵頭・鉤・体部切除	膵体尾部切除	膵部分切除(切除部位)	膵垂全摘(%)	膵頭十二指腸切除
	再建術	空腸ルーワイ再建	Child	Whipple					
* 手術記載のコピーを名前やIDなど個人情報を含まない形で同封してください									
手術後									
	病理診断(病変のある部位にすべて丸をつけてください)	局在:頭部 ・鉤部 ・体部 ・尾部							
* 病理報告のコピーを名前やIDなど個人情報を含まない形で同封してください									
	術後早期合併症	膵液瘻	胆管炎	胆道狭窄	膵空腸吻合瘻	局所感染	創部感染	十二指腸壊死	その他()
	糖尿病発症	あり:なし							
	低血糖発症	あり:なし							
	治癒した場合の時期	歳							

嚢胞性線維症に関する研究

研究分担者 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・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)
研究協力者 吉村邦彦(三井記念病院呼吸器内科・部長)
藤木理代(名古屋学芸大学管理栄養学部・教授)

研究要旨 嚢胞性線維症(cystic fibrosis: CF)登録制度には、現在、27名の患者を受け持つ24名の主治医が参加している。名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認を得て、この制度を利用して、患者の病状の変化を1年毎に調査している。集まった情報をもとに、診断基準と重症度分類の改訂、診療ガイドラインの策定を進めていく。CFの治療薬として新規承認された高力価のリパーゼ製剤、ドルナーゼアルファおよびトブラシン吸入薬の市販開始後の調査では、重篤な副作用報告はなかった。CFの診断に必要なピロカルピンイオン導入法による汗試験装置は、みよし市民病院でのみ稼働している。便中アミラーゼは乳幼児の膵外分泌不全の診断に有用であるが、保険承認されていない。栄養状態については、18歳以上の患者では、血中アルブミン値およびヘモグロビン値がBMIと有意な正の相関を示した。成長期(18歳未満)の患者ではBMIが10パーセンタイル未満の者で、アルブミン値およびヘモグロビン値が顕著に低値であった。患者は、食欲が低下しやすく、偏食も多い状況であった。栄養アセスメント結果をモニターしながら、エネルギーを基準値の1.3~1.5倍摂取し、脂溶性ビタミンを積極的に摂取し、中鎖脂肪酸や成分栄養剤なども活用していく必要がある。

A. 研究目的

嚢胞性線維症(Cystic Fibrosis: CF)は、CFTR(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)を原因分子とする常染色体劣性遺伝性疾患である。乳児期に発症し、腸閉塞、栄養不良、繰り返す呼吸器感染を来す難病である。CFはヨーロッパ人種に多くみられる疾患であるが、日本を含むアジア人種では非常に稀である。

厚生労働省の難治性膵疾患に関する調査研究班は、CFの診療に関する情報を共有することを目的として、2012年にCF登録制度を立ち上げた(<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/1hn/cftr.html>)。名古屋大学健康栄養医学研究室に事務局を置き、CF患者を受け持つ主治医、診療の助言ができる相談医、遺伝子診断(CFTR遺伝子解析)および機能診断(汗試験、便中アミラーゼ測定による膵外分泌機能の把握)を提供する協力施設、栄養学の専門家、基礎研究者などが参加し、治療薬情報をウェブサイト公開し、臨床情報と疫学調査を解析して個人が特定できない形で公表している。登録制度に参加している医師が受け持つ患者の臨床経過を1年毎に追跡している。また、CFの診療体制を充実させていくためには、医療関係者、患者さんとその家族、事務局、基礎

研究者の間の緊密な連携が必要である。そこで、昨年より、「嚢胞性線維症患者と家族の会」(CF家族会)(<http://jcfm.jimdo.com/>)と合同で、情報交換会を開催している。この数年間に集まった情報をもとに、診断基準と重症度分類の改訂、診療ガイドラインの策定を進めていく。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(2010年)を受けて、3種のCFの治療薬が承認された。CFに伴う膵外分泌不全(pancreatic insufficiency: PI)による消化吸収障害は、高力価のリパーゼ製剤(2011年承認)により改善が可能になった。CFでは粘稠な分泌液により下気道が閉塞し、黄色ブドウ球菌などによる細菌感染を繰り返す。白血球由来のDNAにより粘稠となった感染性の気道分泌物は、DNA分解酵素のドルナーゼアルファ(2012年承認)により分解され、痰の喀出が改善される。トブラマイシンの定期的吸入療法(2013年承認)により気道の緑膿菌感染の進展を抑制され、肺機能が改善される。難治性膵疾患に関する調査研究班では、1)すべての患者に必要な薬を提供すること、2)副作用に速やかに対応すること、3)効果(予後)の検証を目的とし、「膵嚢胞性線維症に関する会議」を開催した(2012年。この会議で新規承認薬の副作用調査に登録された患者数の把握について、製造販売企業

の協力が得られることになった。この調査研究は、本年度から当研究班において継続することとなった。

CF の肺病変に緑膿菌が感染すると治療に難渋する。欧米のガイドラインではアジスロマイシンの長期投与が推奨されている。わが国では、従来から、びまん性汎細気管支炎、慢性気管支炎などにマクロライド少量長期投与が行われている。わが国の CF 症例に対するマクロライド療法の現状を調べる。

CF の診断基準では汗の Cl⁻濃度の測定は、必須項目である。汗の Cl⁻濃度の測定は国際的に決められており、ピロカルピンイオン導入法が標準法である。小児でも簡単かつ安全に汗の採取ができる装置が開発されてから 30 年が経過したが、わが国では未承認である。みよし市民病院に本装置を導入して、全国の主治医からの依頼検査を施行しており、この 4 年間の実績を報告する。また、CF の膵の障害は胎生期に始まり、幼児期に腺房細胞機能はほとんど失われ PI となる。その診断には、便中膵エラスターゼの測定が有用であり、欧米のガイドラインで推奨されている。便中膵エラスターゼもわが国では未承認の検査であるため、みよし市民病院にて測定のサービスを提供してきたので、現況を報告する。

CF 患者の多くは PI であり脂質やタンパク質の消化吸収不良を呈しているため、適切な栄養管理を行うことは予後に関わる。しかし、日本における CF 患者の食事療法は十分に確立されていない。日本の CF 患者の栄養状態および栄養管理状況を把握するとともに、適切な栄養管理法を確立し、広く医療現場に普及させる必要がある。また、CF の重症度分類には、膵外分泌機能・栄養障害とともに、肺病変の基準が必要である。現在の臨床調査個人票では%予測 1 秒量を用いているが、6 歳未満では肺機能検査の施行が難しいため、基準を改訂する必要がある。

B. 研究方法

1. CF 登録制度を利用した症例調査と CFTR 遺伝子解析

各主治医に調査票を送り、最近 1 年間の臨床経過、検査値、治療について調査した。本年度は、4 年目となる。

2. CF 情報交換会

2016 年 11 月 5 日に名古屋大学野依記念学術交流館において、第 2 回 CF 情報交換会を開催した。

3. 新規承認薬の市販後調査

調査の対象期間は 2014 年 12 月から 2016 年 12 月

末の 2 年間、対象はパングレアチン製剤（リパクレオン®、エーザイ / EA ファーマ）、ドルナーゼアルファ（ブルモザイム®、中外製薬）およびトブラマイシン吸入用製剤（トービ®、ノバルティスファーマ）の製造販売を行った 3 社である。2016 年 12 月末時点の登録患者数を確認した。

4. CF 患者に対するマクロライド療法 登録患者における使用状況を調べた。

5. 汗試験と便中膵エラスターゼの施行状況

汗中の 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した。便中エラスターゼは ELISA 法（Pancreatic Elastase 1 Stool Test、ScheBo 社）により測定した。

6. CF 患者の栄養状態

CF 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した。

7. CF 患者の食事摂取状況

CF 情報交換会において、主治医、担当管理栄養士、患者のご家族から、患者の病状や生活状況、食事摂取状況についての情報を得た。

8. CF の重症度分類基準の改訂

乳幼児（6 歳未満）の肺病変の重症度判定基準（案）を作成した。

（倫理面への配慮）

CF 登録制度を利用した症例調査および CFTR 遺伝子解析は、名古屋大学医学部生命倫理審査委員会（受付番号：3445、650-3）の承認を得て、患者あるいは保護者の同意を書面で得て実施した。新規承認薬の使用状況の調査および便中エラスターゼの測定は、みよし市民病院倫理委員会で承認されている。平成 24 年度膵嚢胞線維症に関する会議において、新規承認薬の登録状況の調査について、対象となる製薬会社の同意を得た。調査内容は、登録患者数と重篤な副作用のみであるので、患者の匿名性は守られている。汗試験の他の医療機関からの依頼は、みよし市民病院地域医療連携室にて受付けた。主治医ならびに当院の医師が検査の目的、意義、内容、副作用につき、十分に説明して施行した。汗試験の結果は患者および主治医に報告した。便中エラスターゼの測定は匿名化

されており、測定結果は主治医から患者に報告した。

C. 研究結果

1. CF 登録制度を利用した症例調査と CFTR 遺伝子解析

2015 年 7 月以降に、3 名の患者さんが新たに診断された。現在は、27 名の患者さん（男性 12 名、女性 15 名）を受け持つ主治医が参加している。表 1 は、この 3 名を含めて、当研究室で、全 exon シーケンスとゲノム・リアレンジメント解析を施行した Definite の 19 例の解析結果を示す。CFTR 遺伝子変異は、人種によって変異のスペクトルが異なる。今後、アジア型の CFTR 遺伝子変異の性質（治療薬への反応性など）を解析していく。

表 1 Definite cases の CFTR 遺伝子変異		
アレルの由来	変異-1	変異-2
日本 / 日本	dele 16-17b	検出されず *
日本 / 日本	dele 16-17b	T1086I
日本 / 日本	dele 16-17b	R75X
日本 / 日本	dele 16-17b	dele 16-17b
日本 / ヨーロッパ	dele 16-17b	F508del
日本 / 日本	dele 16-17b	R347H
日本 / 日本	dele 16-17b	dele 2,3
日本 / 日本	L441P	検出されず
日本 / ヨーロッパ	Q1042TfsX5	F508del
日本 / 日本	1540del10	Y517H
日本 / 日本	Y563H	H1085R
日本 / 日本	L441P	H1085R
南米 / 南米	1609delCA	G542X
ヨーロッパ / ヨーロッパ	F508del	182delT
東南アジア / 東南アジア	R1066C	R1066C
南アジア / 南アジア	F508del	F508del
日本 / 日本	dele 16-17b	dele 16-17b
日本 / 日本	dele 16-17b	c.744-3C>G
日本 / 日本	dele 16-17b	dele 16-17b

* : deletion/skipping of exon 1 in the CFTR transcript (鼻粘膜スワブの解析)

2. CF 情報交換会プログラム

14 : 00 開会の挨拶、わが国の嚢胞性線維症の現状（事務局からの報告）

石黒 洋 名古屋大学・健康栄養医学

14 : 10 症例報告

星 雄介 宮城県立こども病院

14 : 25 嚢胞性線維症の栄養評価

藤木理代 名古屋学芸大学

14 : 35 嚢胞性線維症栄養ケアへの活用の可能性～プロバイオティクス・プレバイオティクス、MCT など～

黒川有美子 高松赤十字病院・栄養課

15 : 00 嚢胞性線維症患者の栄養ケアの実際

甲村亮二 名古屋第二赤十字病院

15 : 25 汗試験と腓外分泌機能検査

成瀬 達 みよし市民病院

15 : 35 呼吸器病変の重症度診断と治療

吉村邦彦 三井記念病院・呼吸器内科

15 : 50 休憩

16 : 00 小グループに分かれての意見交換

16 : 20 各グループからの報告、全体討論

16 : 40 嚢胞性線維症に対する呼吸理学療法

玉木 彰 兵庫医療大学・医療科学

17 : 20 事務局からのお知らせ、閉会

石黒 洋 名古屋大学・健康栄養医学

参加者は、39 名（主治医 9 名、看護師 3 名、管理栄養士 7 名、理学療法士 1 名、患者さんのご家族 11 名、相談医 1 名、登録制度事務局 5 名、その他 2 名）であった。

3. 新規承認薬の市販後調査の登録患者数（表 2-4）
高力価パンクレアチン製剤（リパクレオン®）は 2016 年 12 月末時点で 17 例に使用されていた。2016 年の新規登録患者は 2 例、中止例はなかった。有害事象は 3 件あったが重篤な副作用の報告はなかった。

表 2 リパクレオン®の登録患者数

治療薬	リパクレオン		
発売日	2011/8/31		
調査時期	2014/12/31	2015/12/31	2016/12/31
新規登録患者数	6	3	2
前調査から継続	10	14	15
中止・中断	0	0	0
死亡による中止	1	1	0
その他（転院）	1	1	0
調査時点の患者数	14	15	17
副作用	0	0	0
有害事象	2	10	3
CF に起因する事象	0	17	43

使用開始時点と登録時点は手続き上一致しないことがある

遺伝子組み換え型ヒトデオキシリボヌクレアーゼであるドルナーゼアルファ（ブルモザイム®）は 2016 年 12 月末時点で 19 例に使用されていた。

中止は5例あり、その理由は副作用1例、肺移植1例、転院1例、個人輸入1例、不明1例であった。副作用の咯血はCFに多い合併症であるが、因果関係が否定できないため主治医から報告されたものであった。

表3 プルモザイム®の登録患者数

治療薬 発売日	プルモザイム 2012/6/8		
調査時期	2014/12/3	2015/11/3	2016/12/3
新規登録患者数	5	3*	6**
前調査から継続	17	15	14***
中止・中断	4	2	5
症状改善 効果なし(効果不明)			
死亡による中止	2		
副作用			1
肺移植			1
転院	0		1
個人輸入			1
不明		2	1
調査時点の患者数	17	18	19***
副作用	0	3†	3†
有害事象		58†	105†
CFに起因する事象	0		

使用開始時点と登録時点は手続き上一致しないことがある

* 経済的理由で中止した1例が再登録

** 登録後中止(理由:個人輸入)の1例を含む

***調査終了時継続(8例)を含む

† 累積数

トブラマイシン吸入用製剤(トービイ®)は2016年12月末時点で9名に使用された。新規登録は1例、中止が1例であった。有害事象の報告は1例あったが、現在も継続中であった。

表4 トービイ®の登録患者数

治療薬 発売日	トービイ 2013/1/9		
調査時期	2014/12/3	2015/12/3	2016/12/3
新規登録患者数	2	2	1
前調査から継続	10	9	9
中止・中断	2	1	1
死亡による中止	0	0	0
その他(転院)	0	1	0

調査時点の患者数	10	11	9
副作用	0	0	0
有害事象		1	1
CFに起因する事象	0	0	0

使用開始時点と登録時点は手続き上一致しないことがある

4. CF患者に対するマクロライド療法

登録患者32例中、アジスロマイシン(AZM)は2例、クラリスロマイシン(CAM)は14例、エリスロマイシン(EM)は2例に用いられていた。

5. 汗試験の施行状況(表5)

みよし市民病院では、2013年~2016年までの4年間に、全国の医療機関よりCF疑いの患者18名の検査依頼を受けた。この内、5名は汗のCl⁻濃度が60 mmol/L以上でCF確定であった。3名は境界領域(40-60 mmol/L)であったが、1名はその後、肺移植を受けた。患者の居住地は愛知県が4名、県外が14名(東北2名、関東2名、北陸3名、近畿3名、四国1名、九州3名)であった。呼吸不全などにより来院が困難な7名は、当院の検査技師を依頼施設に派遣して施行した。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52回)による副作用は認めなかった。

表5 2013-2016年度の汗試験(みよし市民病院)

患者 性	年齢	クロライド mmol/L	診断	対応
2013年				
1 女	11歳	117	CF	来院
2 女	30歳	46	CF疑い	来院
3 女	38歳	47	CF疑い	派遣(酸素療法)
4 女	1歳	58	CF疑い	派遣(酸素療法)
5 女	3歳	120	CF	来院
2014年				
6 男	2ヶ月	採取できず	胎便性イレウス	派遣(NICU)
7 男	1歳	26	非CF	派遣(入院中)
8 男	3歳	25	CF保因者	来院
9 女	10歳	30	再発性肺炎	来院
2015年				
10 男	1歳	110	CF	派遣(入院中)

11	男	23 歳	88	CF	来院(酸素療法)
12	女	53 歳	38	非 CF	派遣(酸素療法)
13	男	24 歳	68	CF	派遣(入院中)
14	女	19 歳	28	非 CF	来院
15	女	12 歳	30	非 CF	来院
2016 年					
16	女	5 歳	25	非 CF	来院
17	男	4 歳	28	非 CF	来院
18	女	4 歳	31	非 CF	来院

6. 便中膵エラスターゼの施行状況

CF 登録制度に基づき、みよし市民病院に測定依頼を受けた CF 患者(n=28)および CF 疑い患者(n=8)において便中膵エラスターゼ濃度を測定した。PI を伴う CF 患者(n=17、男性 10 名、女性 7 名、年齢の中央値 6.2 歳、範囲 0.7-25.3 歳)の便中膵エラスターゼの中央値は 0.8 (0-38.6) $\mu\text{g/g}$ であった。膵外分泌の保たれる (pancreatic sufficiency : PS) 患者 (n=11、男性 7 名、女性 4 名、年齢 25.5、8.9-37.1 歳) の便中膵エラスターゼは 510 (280-795) $\mu\text{g/g}$ であった。CF 疑いで汗試験を施行した患者 (男性 5 名、女性 3 名、年齢 6.6、0.2-39 歳) の便中膵エラスターゼは 579 (458-681) $\mu\text{g/g}$ であった。

7. CF 患者の栄養状態

18 歳以上の患者 9 名のうち、BMI (Body Mass Index) が 18.5 未満の者は 8 名 (89%) であった。血中アルブミン値は BMI と有意な正の相関 ($p<0.05$) を示し、特に BMI が 16 未満の者で顕著に低値であった。PI の患者でも、膵消化酵素補充療法を行っている者のアルブミン値は正常であった。ヘモグロビン値においても同様の結果であった。総コレステロール値と中性脂肪値は BMI との相関が認められなかった。成長期 (18 歳未満) の患者 13 名では、BMI が 50 パーセンタイル未満の者は 10 名 (77%) であった。BMI が 10 パーセンタイル未満の者において、アルブミン値およびヘモグロビン値が顕著に低値であった。

8. CF 患者の食事摂取状況

「脂肪を摂ると脂肪便が出てしまう。膵消化酵素剤を服用しても改善しない。」「好き嫌いが多く、栄養が偏る。量もあまり食べられない。」「肺の移植手術の後、食欲が亢進し急激に体重が増加した。これまでは沢山食べることを努力してきたが、今はむしろ制限しなければならず戸惑っている。」「便の匂いが強く気になる。」などの状況で

あった。

9. CF の重症度分類基準の改訂

乳幼児 (6 歳未満) の肺病変の重症度を判定するために、表 6 のような案を作成した。

表 6 6 歳未満の乳幼児の重症度判定基準 (案)

大気下酸素分圧 (PaO ₂ : torr)	胸部画像スコア ¹		
	0 ~ 1	2 ~ 3	4 ~ 5
80 以上	I ²	II	II
70 以上 80 未満	II	II	III
60 以上 70 未満	III	III	IV
60 未満	IV	IV	IV
註: 1. 胸部画像スコア ・可能であれば胸部 CT ないし MRI; 止むを得ない場合は胸部単純 X 線 ・肺内のいずれかの部位における以下の 5 項目の所見の有無でポイント合計 (なし: ポイント 0、あり: ポイント 1) 1. 気管支拡張 2. 気管支壁肥厚 3. 粘液栓 4. 肺過膨張 5. 肺実質陰影 (嚢胞、無気肺、肺炎) 2. 重症度 I: 正常 II: 軽症 III: 中等症 IV: 重症 3. 緑膿菌下気道感染症がある場合は重症度を一段上げる。			

D. 考察

高力価のリパーゼ製剤、ドルナーゼアルファおよびトブラシン吸入薬の製造販売が承認され、わが国は 1997 年の米国と同じ状況である。2016 年末までに市販後 64 ヶ月が経過したリパクレオン®は 17 例に、市販後 33 ヶ月が経過したプルモザイム®は 19 例に、市販後 35 ヶ月が経過したトービ®は 9 例で使用されていた。重篤な副作用報告はなかったが、ドルナーゼアルファで咯血を理由に投与が中止されていた。これまでに、トブラマイシン吸入薬による喉頭痛 (1 例) およびフェイスマスク使用時の口唇の周囲炎 (1 例)、ドルナーゼアルファによる発声障害が報告されたが、吸入を中止する必要はなかった。

汗の Cl⁻ 濃度の測定は、CF の診断には必須である。ピロカルピンイオン導入法による汗採取装置

は、米国の Wescor 社の製品である。この 4 年間にみよし市民病院に 18 例の検査依頼があった。5 例が汗試験により CF と確診された。3 名は境界領域であったが、1 名は肺移植を受けた。愛知県(4 例)だけでなく、東北、北陸、近畿、四国、九州の遠隔県の医療施設からの依頼(11 例)も多かった。入院中もしくは呼吸不全などにより来院が困難な 7 名は、当院の検査技師を派遣して施行した。汗試験は保険診療で認められていないため、費用は全て病院負担である。

2014 年の FDA の見解では、CF の診断のためのイオン導入法は安全性と効果について十分な科学的根拠があり、class II に分類されている。55 年前より発汗刺激はピロカルピンイオン導入法により行われている。Wescor 社の装置では乾電池を使用し、マイクロプロセッサ制御により微量の通電(1.5 mA)を行い、ピロカルピンを皮膚に浸透させて発汗を促す。Wescor 社のマニュアルによれば、有害事象の発生頻度は 1/50,000 以下とされている。1986 年に発売以来、FDA に 3 件の軽度の皮膚火傷が報告されている。当院でこれまでに 52 回施行した汗試験では、検査中および検査後に痛みや皮膚障害を訴えた者はいなかった。

CF は、PI (古典的 CF) と PS に分類される。便中膵エラスターゼを測定して 200 $\mu\text{g/g}$ 以下であれば、PI である。みよし市民病院に検査依頼のあった CF 患者 28 例のうち、PI 患者は 17 例(61%)、PS 患者は 11 例であった。一方、汗試験の結果、CF 確診に至らなかった 8 例は、全て PS であった。PI 患者の便中膵エラスターゼの濃度分布(0~39 $\mu\text{g/g}$)は、PS 患者(280~795 $\mu\text{g/g}$)と重なることはなかった。便中膵エラスターゼは、CF 患者における PI の診断に有用と考えられる。便中エラスターゼの測定は「医療ニーズの高い未承認医療機器等の早期導入に関する要望の募集」に日本膵臓学会から応募申請が提出され、ヒアリングは終了(2013 年)しているが、現時点(2016 年末)では承認されていない。

CF 患者の栄養評価を行ったところ、約 8 割の患者において BMI が低値であった。血中アルブミン値とヘモグロビン値は BMI と有意な正の相関を示し、BMI が 16 未満の者において顕著に低値であった。小児については、通常体格判定に用いられるカウプ指数、ローレル指数の基準値が年齢により異なるため、BMI パーセンタイルを用いて評価した。その結果、10 パーセンタイル未満の者において顕著に低栄養状態であった。臨床調査個人票では、CF 患者における栄養障害の重症度を表 7 のようになっている。但し、腹水がある場合は、BMI が過大評価されるため留意する必要がある。

表 7 CF 患者における栄養障害の重症度

	18 歳未満	18 歳以上
	BMI パーセンタイル	BMI
正常	50 以上	22 以上
軽度	25 以上 50 未満	18.5 以上 22 未満
中等度	10 以上 25 未満	16 以上 18.5 未満
重度	10 未満	16 未満

PI 患者は低栄養状態を呈しやすい。特に脂質の消化不良、脂溶性ビタミンの吸収不良が起きる。これは膵消化酵素剤を服用することで改善が期待できる。リパクレオン®等の膵消化酵素剤を毎食後(間食を含む)食事が長時間におよぶ場合は食中も服用する。栄養付加量については、栄養アセスメント(表 8)結果をモニターしながら、エネルギーを基準値の 1.3~1.5 倍とし、脂溶性ビタミンを積極的に摂取する。中鎖脂肪酸(MCT オイル)や成分栄養剤(エレンタール)など膵消化酵素に依らない栄養補給法も活用する(表 9)。PI でない場合でも、呼吸器症状によるエネルギーの消耗を考慮し、栄養アセスメント結果をモニターしながら栄養量を付加する。また、合併症として、胆汁うっ滞型肝硬変や糖尿病を伴うことがある。塩分制限は、患者の約 8 割は汗腺の機能低下により汗への塩分損失が高いことを考慮する必要がある。エネルギーや糖質制限は、低栄養状態の患者が多く、脂質の消化吸収能力も低いため、過度な制限にならないように留意する。

表 8 CF 患者の栄養アセスメント項目

必須	身長、体重、血液検査(アルブミン、ヘモグロビン)、食事調査
推奨 (PI の場合)	血中脂溶性ビタミン: ビタミン A(レチノール)、ビタミン D(25-OH-D)、ビタミン E(α トコフェロール)、骨量

表 9 CF 患者の栄養管理(PI の場合)

膵消化 酵素剤	毎食後(間食を含む)服用。食事が長時間におよぶ場合は食中も服用。
エネルギー量	基準値の 1.3~1.5 倍
脂質	補充には中鎖脂肪酸(MCT オイル)や成分栄養剤(エレンタール)などを活用。必須脂肪酸が不足しないように留意。
脂溶性ビ タミン	ビタミン A、ビタミン D、ビタミン E の積極的摂取。

本研究で、患者が便の匂いを気にしていることがわかった。CF 患者の腸管内は、pH の変化、抗生物質、炎症などの影響により、腸内フローラに変化が生じることが報告されている。腸内細菌は、栄養素の生合成、感染防御など人体の健康維持を

担っている。そのため、腸内細菌叢を整えることは、患者の病状の軽減および改善、QOL（生活の質）の向上につながる。今後プロバイオティクスの摂取による改善について検討することも必要である。

現在の CF 臨床調査個人票では、膵外分泌機能・栄養障害と肺病変の程度を基準として、重症度分類される。肺病変の評価には%予測 1 秒量を用いているが、6 歳未満では肺機能検査の施行が難しいため、表 5 のような案を作成した。今後、臨床データを用いて妥当性を検証していく。

E. 結論

CF の標準的治療薬の普及が進んでおり、これまでに重篤な副作用報告はない。新規治療薬の有効な活用により、CF 患者の生命予後を改善することがである。CF の早期診断と早期治療のためには、汗の Cl⁻濃度と便中エラスターゼの測定が保険適用となり、全国の医療機関で測定可能になることが必要である。我が国の CF 患者の約 8 割は低栄養状態である。栄養管理として、膵消化酵素剤の適切な服用と、エネルギーの付加、脂溶性ビタミンの積極的な摂取を行うことが必要である。CF 登録制度によって、この数年間に集まった情報をもとに、診断基準と重症度分類の改訂、診療ガイドラインの策定を進めていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

なし

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

小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患の移行期医療に関する実態調査

研究協力者 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授

研究要旨：小児期に希少難治性肝・胆道疾患を発症した患児が成人期に達した際は小児科医から成人診療科へ移行、ないし連携するのが本来あるべき姿である。しかし実際には、患児が成人した後も小児科医・小児外科医が診療を継続しているケースが多いと推測され、その実態も明らかになっていない。そこで本研究では、小児期に希少難治性肝・胆道疾患を発症し、移行期・成人に達した患児・患者の現時点における診療実態を明らかにするための実態調査を行う。本研究計画は既に帝京大学倫理委員会の承認を得ており、今後調査を開始する予定である。

A. 研究目的

小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患には、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など、多種の疾患が知られている。近年の治療の進歩により、多くの患児が治療を続けながら成人期に達するようになった。小児期・成人期にはそれぞれ特有の身体的・社会的問題があり、小児期に肝・胆道疾患を発症した患児が成人期に達した際は、小児科医から通常成人を診ている消化器・肝臓専門医へシームレスにバトンタッチする、あるいは両者が連携して診療を行うのが本来あるべき姿である。しかし実際には、患児が成人した後も小児科医・小児外科医が診療を継続しているケースが多いと推測され、その実態も明らかになっていない。

そこで本研究では、小児期に希少難治性肝・胆道疾患を発症し移行期・成人に達した患児・患者が、現在どの診療科で、どのように診療されているかを明らかにするための実態調査を行うことを目的とする。

B. 研究方法

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、まず、これらの疾患に罹患した18歳以上の患者を過去1年の間に診療したかどうかについて一次調査を行う。対象症例がいるとの回答があった施設・診療科を対象とし、さらに詳細についての二次調査を行う。

本調査における対象疾患は、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（PFIC）、カロリー病、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疾患である。

（倫理面への配慮）

本研究計画は2017年2月16日付で帝京大学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

研究はまだ開始されておらず結果は得られていない。

D. 考察

なし

E. 結論

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
神澤輝実、 千葉和朗	膵・胆管合流異常	中島淳	先天性胆道拡張症研 修ノートシリーズ消 化器研修ノート改訂 第2版	診断と治療 社	東京都	2016	509-511
依藤亨	低身長治療薬	福井次矢監修、小 松康宏、渡邊裕司 編集	Pocket Drugs 2016	医学書院	東京都	2016	378-380
依藤亨	低血糖	五十嵐隆	小児科診療ガイドラ イン第3版	総合医学社	東京都	2016	466-470
依藤亨	新生児低血糖症・新生児 糖尿病	日本小児内分泌学 会	小児内分泌学改訂第 2版	診断と治療 社	東京都	2016	133-137
依藤亨	新生児の電解質代謝異 常	日本小児内分泌学 会	小児内分泌学改訂第 2版	診断と治療 社	東京都	2016	539-543
乾あやの、 十河剛、 小松陽樹	肝胆道疾患	五十嵐隆監修、三 浦大編集	ガイドラインと最新 文献による小児科学 レビュー2016- ' 17	総合医学社	東京都	2016	100-107
竹山宜典	9.急性膵炎	門脇孝、小室一成	診療ガイドライン UP-TO-DATE 2016-2017	メディカル レビュー社	大阪府	2016	334-339
竹山宜典	膵炎の外科治療	岡崎和一	最新医学別冊 診断 と治療のABC115 膵 炎・膵がん	最新医学社	大阪府	2016	180-189
下瀬川徹、伊 藤鉄英、石黒 洋、大原弘隆、 神澤輝実、阪 上順一、佐田 尚宏、竹山宜 典、廣田衛久、 宮川宏之、片 岡慶正	慢性膵炎診療ガイドラ イン2015（改訂第2版）	日本消化器病学会		南江堂	東京都	2015	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sato T, Kazama T, Fukuzawa T, Wada M, Sasaki H, Kudo H, Tanaka H, Nakamura M, Nio M.	Mediastinal tumor resection via open or video-assisted surgery in 31 pediatric cases: Experiences at a single institution	J Pediatr Surg	51(4)	530-533	2016
工藤博典, 仁尾正記	先天性胆道拡張症における診断・治療の進歩	小児科 (金原出版)	51 (2)	161-168	2016
工藤博典, 和田基, 佐々木英之, 風間理郎, 田中 祐, 中村恵美, 大久保龍二, 櫻井毅, 仁尾正記	腸閉塞症	小児外科	48 (3)	282-284	2016
Fujiwara S, Wada M, Kudo H, Yamaki S, Fujishima F, Ishida K, Nakamura M, Sasaki H, Kazama T, Tanaka H, Nio M,	Effectiveness of Bortezomib in a Patient With Acute Rejection Associated With an Elevation of Donor-Specific HLA Antibodies After Small-Bowel Transplantation: Case Report	Transplantation Proceedings	51(2)	525-527	2016
Sasaki H, Tanaka H, Wada M, Kazama T, Nakamura M, Kudo H, Okubo R, Sakurai T, Nio M.	Analysis of the prognostic factors of long-term native liver survival in survivors of biliary atresia	Pediatr Surg Int	32(9)	839-843	2016
Nio M, Wada M, Sasaki H, Kazama T, Tanaka H, Kudo H	Technical standardization of Kasai portoenterostomy for biliary atresia	J Pediatr Surg.		Epub ahead of print	2016
Morimoto T, Yata Y, Nio M, Yonenaga Y, Hanaki K, Mise M, Higashide S, Kanda Y, Noda H.	A Case of Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus with Achalasia -- Conversion from Chemoradiotherapy to Surgery	Gan To Kagaku Ryoho	43(4)	447-449	2016
Tanaka H, Muto A, Shima H, Katoh Y, Sax N, Tajima S, Brydun A, Ikura T, Yoshizawa N, Masai H, Hoshikawa Y, Noda T, Nio M, Ochiai K, Igarashi K.	Epigenetic Regulation of the Blimp-1 Gene (Prdm1) in B Cells Involves Bach2 and Histone Deacetylase 3	J Biol Chem	291 (12)	6316-6330	2016
工藤博典, 仁尾正記	難治性膿胸	小児外科	48(9)	941-944	2016
田中祐, 佐々木英之, 仁尾正記.	胆道閉鎖症術後の反復性胆管炎に対する大建中湯の応用	小児外科	48(7)	981-984	2016
佐藤智行, 西功太郎, 中村恵美, 澤直哉, 仁尾正記	臍部 型小切開によるHirschsprung病根治術	小児外科	48(3)	289-293	2016
佐々木英之, 仁尾正記	エネルギーデバイスとステープラーの安全な使用法	小児外科	48(4)	352-355	2016
仁尾正記	学会の現状と今後のあり方	日本小児外科学会雑誌	52(1)	8-14	2016
佐々木英之, 仁尾正記	小児外科領域における移行期医療の現状	臨床外科	71(3)	322-326	2016

Ishida Y, Qiu D, Maeda M, Fujimoto J, Kigasawa H, Kobayashi R, Sato M, Okamura J, Yoshinaga S, Rikiishi T, Shichino H, Kiyotani C, Kudo K, Asami K, Hori H, Kawaguchi H, Inada H, Adachi S, Manabe A, Kuroda T	Secondary cancers after a childhood cancer diagnosis: a nationwide hospital-based retrospective cohort study in Japan	Int J Clin Oncol	21(3)	506-16	2016
Tatsuo Kuroda, Eiji Nishijima, Kosaku Maeda, Yasushi Fuchimoto, Seiichi Hirobe, Yuko Tazuke, Toshihiko Watanabe, Noriaki Usui	Clinical features of congenital cystic lung diseases; a report on a nationwide multicenter study in Japan	European J Pediatr Surg	26(1)	91-95	2016
Tomita H, Ohkuma K, Masugi Y, Hosoe N, Hoshino K, Fuchimoto Y, Fujino A, Shimizu T, Kato M, Fujimura T, Ishihama H, Takahashi N, Tanami Y, Ebinuma H, Saito H, Sakamoto M, Nakano M, Kuroda T	Diagnosing native liver fibrosis and esophageal varices using liver and spleen stiffness measurements in biliary atresia: a pilot study	Pediatr Radiol	46(10)	1409-17	2016
Yamada Y, Hoshino K, Irie R, Tomita H, Kato M, Shimojima N, Fujino A, Hibi T, Shinoda M, Obara H, Itano O, Kawachi S, Tanabe M, Sakamoto M, Kitagawa Y, Kuroda T	The optimal immunosuppressive protocol for the portal vein infusion of PGE1 and methylprednisolone in pediatric liver transplantation for fulminant hepatic failure of unknown etiology	Pediatr Transplant	20(5)	640-6	2016
Fujimura T, Shibata S, Shimojima N, Morikawa Y, Okano H, Kuroda T	Fluorescence Visualization of the Enteric Nervous Network in a Chemically Induced Aganglionosis Model	PLoS One	11(3)	e0150579	2016
Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T	Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis, and Gorham-Stout Disease	Pediatr Blood Cancer	63(5)	832-8	2016
富田紘史, 星野健, 石濱秀雄, 清水隆弘, 藤村匠, 狩野元宏, 山田洋平, 下島直樹, 藤野明浩, 黒田達夫	生体部分肝移植後早期に妊娠出産し得た胆道閉鎖症の1例	日本小児外科学会雑誌	52(3)	1103-1107	2016
黒田達夫	肝胆膵の指定難病を整理する 平成27年7月1日施行の指定難病 乳幼児巨大肝血管腫	肝・胆・膵	72(4)	707-711	2016
横田直樹, 窪田正幸, 小林隆, 荒井勇樹, 大山俊之, 斎藤浩一	わが国未承認薬である 3系脂肪酸製剤の臨床使用上の注意点と課題-当院での経験をふまえて-	小児外科	48(1)	81-85	2016
高松英夫, 新井田達雄, 遠藤格, 小野滋, 窪田正幸,	小児膵・胆管合流異常症例の胆汁中膵酵素の検討ー全国	小児外科	48(1)	231-238	2016

島田光生、土岐彰、野田卓男、松村敏信、加治建、安藤久實	集計				
窪田正幸	食道閉鎖難治性食道狭窄	小児外科	48(1)	954-958	2016
和田 宏来, 田川 学, 須磨崎 亮	慢性疾患児の一生を診る アラジール症候群	小児内科	48(10)		2016
Suzuki H, Fukushima H, Suzuki R, Hosaka S, Yamaki Y, Kobayashi C, Sakai A, Imagawa K, Iwabuchi A, Yoshimi A, Nakao T, Kato K, Tsuchida M, Kiyokawa N, Koike K, Noguchi E, Fukushima T, Sumazaki R	Genotyping NUDT15 can predict the dose reduction of 6-MP for children with acute lymphoblastic leukemia especially at a preschool age	J Hum Genet	61(9)	797-801	2016
Onizawa Y, Noguchi E, Okada M, Sumazaki R, Hayashi D	The Association of the Delayed Introduction of Cow's Milk with IgE-Mediated Cow's Milk Allergies	J Allergy Clin Immunol Pract	4(3)	481-488	2016
和田 宏来, 田川 学, 須磨崎 亮	【肝胆膵の指定難病を整理する】平成27年7月1日施行の指定難病 アラジール症候群	肝・胆・膵	72(4)	721-726	2016
Yoshimatsu S, Sugaya T, Hossain MI, Islam MM, Chisti MJ, Kamoda T, Fukushima T, Wagatsuma Y, Sumazaki R, Ahmed T	Urinary L-FABP as a mortality predictor in <5-year-old children with sepsis in Bangladesh	Pediatr Int	58(3)	185-91	2016
Saito N, Suzuki M, Sakurai Y, Nakano S, Naritaka N, Minowa K, Sai JK, Shimizu T	Genetic analysis of Japanese children with acute recurrent and chronic pancreatitis	J Pediatr Gastroenterol Nutr	63	431-6	2016
Zou W-B, Boulling A, Masamune A (co-first authors), Issarapu P, Emmanuelle M, et al	No association between CEL-HYB Hybrid allele and chronic pancreatitis in Asian populations	Gastroenterology. 2016	150	1558-60	2016
Masamune A, Nakno E, Niihori T, Hamada S, Nagasaki M, Aoki Y, Shimosegawa T	Variants in the UBR1 gene are not associated with chronic pancreatitis in Japan	Pancreatology	16	814-8	2016
Takasawa K, Miyakawa Y, Masamune A, Kashimada K, Shimohira M	Fibrocalticulous pancreatic diabetes in a Japanese girl with severe motor and intellectual disabilities	Acta Diabetol	53	507-10	2016
糸 潔, 正宗 淳, 下瀬川 徹	遺伝性膵炎から学ぶ慢性膵炎早期像.	医学のあゆみ	256	129-34.	2016
中野 絵里子, 正宗 淳, 新堀 哲也, 糸 潔, 青木 洋子, 下瀬川 徹	次世代シーケンサーを用いた膵炎関連遺伝子の網羅的解析	膵臓	31	54-62	2016
正宗 淳	平成27年7月1日施行の指定難病. 遺伝性膵炎	肝・胆・膵	72	727-32	2016
安藤久實	先天性胆道拡張症の外科治療と長期予後	日消病会誌	113 (12)	2022-2028	2016
高松英夫, 新井田達夫, 遠藤格, 小野滋, 窪田正幸, 島田光生, 土岐彰, 野田卓男, 松村敏信, 加治建, 安藤久實	胆管合流異常症例の胆汁中膵酵素の検討ー全国集計ー	小児外科	48(2)	231-238	2016

Yoshinori Hamada, Hisami Ando, Terumi Kamisawa, Takao Itoi, Naoto Urushihara, Tsugumichi Koshinaga, Takeshi Saito, Hideki Fujii, Yoshiki Morotomi	Diagnostic criteria for congenital biliary dilatation	J Hepatobiliary Pancreat Sci	23(6)	342-346	2016
Ishibashi H, Shimada M, Kamisawa T, Fujii H, Hamada Y, Kubota M, Urushihara N, Endo I, M Nio M, Taguchi T, Ando H	Japanese clinical practice guidelines for congenital biliary dilatation	J Hepatobiliary Pancreat Sci	24(1)	1-16	2017
Yada K, Ishibashi H, Mori H, Shimada M	Intrascrotal Lipoblastoma: Report of a case and the Review of literature	Surgical Case Reports.	2(1)	34	
Umeshita K, Inomata Y, Furukawa H, Kasahara M, Kawasaki S, Kobayashi E, Kokudo N, Sakisaka S, Shimada M, Tanaka E, Uemoto S	Japanese Liver Transplantation Society. Liver transplantation in Japan -Registry by the Japanese Liver Transplantation Society	Hepatol Res	46(12)	1171-1186	2016
Iwahashi S, Shimada M, Utsunomiya T, Imura S, Morine Y, Ikemoto T, Takasu C, Saito Y, Yamada S	Epithelial-mesenchymal transition-related genes are linked to aggressive local recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation	Cancer Lett	375(1)	47-50	2016
Eto S, Yoshikawa K, Nishi M, Higashijima J, Tokunaga T, Nakao T, Kashihara H, Takasu C, Iwata T, Shimada M.	Programmed cell death protein 1 expression is an independent prognostic factor in gastric cancer after curative resection	Gastric Cancer	19(2)	466-471	2016
Yamada S, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Arakawa Y, Iwahashi S, Saito Y, Yoshikawa M, Teraoku H, Shimada M	Liver regeneration after splenectomy in patients with liver cirrhosis	Hepatol Res	46(5)	443-449	2016
Ikemoto T, Shimada M, Yamada S	Pathophysiology of recurrent hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation	Hepatol Res	47(1)	23-30	2017
Davaadorj M, Imura S, Saito Y, Morine Y, Ikemoto T, Yamada S, Takasu C, Teraoku H, Yoshikawa M, Shimada M	Loss of SFRP1 Expression Is Associated with Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma	Anticancer Res	36(2)	659-664	2016
Wubetu GY, Morine Y, Teraoku H, Yoshikawa M, Ishikawa D, Yamada S, Ikemoto T, Saito Y, Imura S, Shimada M	High NEK2 Expression Is a Predictor of Tumor Recurrence in Hepatocellular Carcinoma Patients After Hepatectomy	Anticancer Res	36(2)	757-762	2016
Nakao T, Shimada M, Yoshikawa K, Higashijima J, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C, Kashihara H, Suzuka I, Nishizaki T, Okitsu H, Yagi T, Miyake	Propensity score-matched study of laparoscopic and open surgery for colorectal cancer in rural hospitals	J Gastroenterol Hepatol	31(10)	1700-1704	2016

H, Miura M, Fukuyama M, Wada D, Bando Y					
Wubetu GY, Shimada M, Morine Y, Ikemoto T, Ishikawa D, Iwahashi S, Yamada S, Saito Y, Arakawa Y, Imura S	Epigallocatechin gallate hinders human hepatoma and colon cancer sphere formation	J Gastroenterol Hepatol	31(1)	256-264	2016
Yoshikawa K, Shimada M, Higashijima J, Nakao T, Nishi M, Kashihara H, Takasu C	Limited lymph node dissection in elderly patients with gastric cancer	J Med Invest	63 (1-2)	91-95	2016
西正暁, 島田光生	転移性肝癌. 肝疾患治療マニュアル ~ガイドラインを理解し、応用する~			in press	
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	日本消化器病学会雑誌	113 (12)	2004-2015	2016
池本哲也, 島田光生, 森根裕二, 居村暁, 齋藤裕, 山田眞一郎	肝下部大静脈再建を伴う肝切除	手術	70(4)	431-438	2016
高松英夫, 新井田達雄, 遠藤格, 小野滋, 窪田正幸, 島田光生, 土岐彰, 野田卓男, 松村敏信, 加治建, 安藤久實	小児膵・胆管合流異常症例の胆汁中膵酵素の検討-全国集計-	小児外科	48(2)	231-238	2016
高須千絵, 島田光生	胸水、腹水穿刺, 特集12 100字de看護・説明を深める! きわめる! 消化器外科の病棟で行う治療・処置	消化器外科 NURSING2016	vol. 21 no.10		2016
矢田圭吾, 石橋広樹, 森大樹, 森根裕二, 島田光生	肝管空腸吻合-先天性胆道拡張症, 戸谷分類IV-A型-	胆と膵	37(3)	215-220	2016
齋藤裕, 濱田康弘, 安井苑子, 池本哲也, 森根裕二, 居村暁, 島田光生	特集「外科領域におけるサルコペニア」周術期サルコペニア発生の予防法	外科と代謝・栄養	50(1)	21-28	
Yoshimaru K, Matsuura T, Hayashida M, Kinoshita Y, Takahashi Y, Yanagi Y, Esumi G, Taguchi T	Transient hyperphosphatasemia after pediatric liver transplantation	Pediatr Int	58(8)	726-731	2016
Matsuura T, Yoshimaru K, Yanagi Y, Esumi G, Hayashida M, Taguchi T	Massive pulmonary hemorrhage before living donor liver transplantation in infants	Pediatr Transplant	20(1)	89-95	2016
Taguchi T, Iwanaka T, Okamatsu T(編集)	Operative General Surgery in neonates and Infants	Springer Japan 2016		全402ページ	2016
田口智章	小児外科領域の臨床研究: 難治性疾患からTRまで, (第15回臨床研究セミナー 第3部 外科臨床研究の実践)	日外会誌	117(3)	236-238	2016
田口智章	【特集 肝胆膵の指定難病を整理する】胆道閉鎖症	肝胆膵	72(4)	713-720	2016
中村有佑, 濱田吉則, 白井剛, 濱田洋, 八田雅彦, 高橋良彰, 服部健吾, 權雅憲	膵部人工肛門造設術	小児外科	48(3)	323-328	2016

濱田洋、濱田吉則、白井剛、中村有佑、高橋良彰、佐藤正人、金本真也、權雅憲	Nuss法術後の感染性心タンポナーデ	小児外科	48(8)	813-816	2016
白井剛、_田洋、住山房央、廣瀬崇人、松木理奈、中村有佑、濱田吉則	感染を伴う正中頸嚢胞の治療	小児外科	48(9)	890-893	2016
濱田吉則	先天性胆道拡張症の診断基準	日本消化器病学会雑誌	113(12)	1998-2003	2016
Tatsuma Sakaguchi, Yoshinori Hamada, Yusuke Nakamura, Hiroshi Hamada, A-Hon Kwon	Absence of the interstitial cells of Cajal in a neonate with segmental, dilatation of ileum	Journal of Pediatric Surgery CASE REPORTS	5	19-22	2016
Yoshinori Hamada, Hisami Ando, Terumi Kamisawa, Takao Itoi, Naoto Urushihara, Tsugumichi Koshinaga, Takeshi Saito, Hideki Fujii, Yoshiki Morotomi The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction,	Diagnostic criteria for congenital biliary dilatation 2015	Hepatobiliary Pancreat Sci	23(6)	342-346	2016
Tatsuma Sakaguchi, Yoshinori Hamada, Yusuke Nakamura, Hiroshi Hamada, Takeshi Shirai, Hirotugu Yanai, Masanori Kon	Congenital prepubic sinus: A case report and review of the literature	Journal of Pediatric Surgery CASE REPORTS	8	22-26	2016
Richi Nakatake, Yoshinori Hamada, Hirokazu Miki, Takeshi Shirai, Yusuke Nakamura, Hiroshi Hamada, Morihiko Ishizaki, Masanori Kon	A case of Hirschsprung's disease underwent surgery in adulthood	Journal of Pediatric Surgery CASE REPORTS	13	1-5	2016
Tatsuma Sakaguchi, Yoshinori Hamada, Yusuke Nakamura, Takeshi Shirai, Hiroshi Hamada, Masanori Kon	Low-grade fibromyxoid sarcoma of the abdominal wall in an 8-year old boy	Journal of Pediatric Surgery CASE REPORTS	15	1-4	2016
Hiroki Ishibashi, Mitsuo Shimada, Terumi Kamisawa, Hideki Fujii, Yoshinori Hamada, Masayuki Kubota, Naoto Urushihara, Itaru Endo, Masaki Nio, Tomoaki Taguchi, Hisami Ando	Japanese clinical practice guidelines for congenital biliary dilatation	J Hepatobiliary Pancreat Sci		in press	2017
Masahito Sato, Yoshinori Hamada, Miyuki Kohno, Kazuya Ise, Keiichi Uchida, Hiromi Ogata, Hiroaki Masuyama, Yoshiki Morotomi, Masao Yasufuku, Motoshi Wada	Neonatal gastrointestinal perforation in Japan	A nationwide survey, PSI		in press	2017
Hamada Y, Ando H, Kamisawa T, Itoi T, Urushihara N, Koshinaga T, Saito T, Fujii H,	Diagnostic criteria for congenital biliary dilatation 2015	J Hepatobiliary Pancreat Sci	23(6)	342-346	2016

Morotomi Y					
Kamisawa T, Kuruma S, Chiba K	Biliary carcinogenesis in pancreaticobiliary maljunction	J Gastroenterol		Epub ahead of print	2017
Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K	Pancreatic cancer	Lancet	2016	388	73-85
Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, Kanno A, Tachibana Y, Ito T, Kamisawa T, Uchida K, Hamano H, Yasuda H, Sakagami J, Mitoro A, Taguchi M, Kihara Y, Sugimoto H, Hirooka Y, Yamamoto S, Inui K, Inatomi O, Andoh A, Nakahara K, Miyakawa H, Hamada S, Kawa S, Okazaki K, Shimosegawa T	Research Committee of Intractable Pancreas Diseases in Japan: Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis			Epub ahead of print	2016
Kamisawa T, Kuruma S, Chiba K	The Treatment of IgG4-Related Diseases in the Hepatobiliary-Pancreatic System	Semin Liver Dis	36(3)	291-6	2016
Kamisawa T, Okazaki K	Role of endoscopic retrograde cholangiography in autoimmune pancreatitis	Pancreatol	16(5)	798-799	
Kamisawa T, Kuruma S, Tabata T, Chiba K, Iwasaki S, Koizumi S, Kurata M, Honda G, Itoi T	Pancreaticobiliary maljunction and biliary cancer	J Gastroenterol	50(3)	273-279	
Ito T, Ishiguro H, Ohara H, Kamisawa T, Sakagami J, Sata N, Takeyama Y, Hirota M, Miyakawa H, Igarashi H, Lee L, Fujiyama T, Hijioka M, Ueda K, Tachibana Y, Sogame Y, Yasuda H, Kato R, Kataoka K, Shiratori K, Sugiyama M, Okazaki K, Kawa S, Tando Y, Kinoshita Y, Watanabe M, Shimosegawa T	Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015	J Gastroenterol	51(2)	85-92	2016
神澤輝実、来間佐和子、千葉和朗	先天性胆道拡張症と膵・胆管合流異常	日本消化器病学会雑誌	113 (12)	1991-1997	2016
Masahata K, Uehara S, Ibuka S, Nakahata K, Hasegawa Y, Kondou H, Kubitz R, Ueno T.	Recurrence of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 2 Phenotype After Living-donor Liver Transplantation: A Case Report.	Transplant Proc	48(9)	3156-3162	2016
Ito S, Hayashi H, Sugiura T, Ito K, Ueda H, Togawa T, Endo T, Tanikawa K, Kage M, Kusuha H,	Effects of 4-phenylbutyrate therapy in a preterm infant with cholestasis and liver	Pediatr Int	58(6)	506-509	2016

Saitoh S	fibrosis.				
Suzuki M, Tajiri H, Takano T, Miyoshi Y	Peginterferon therapy for hepatitis C viral infection in patients with Down syndrome	Pediatr Int		in press	
Tajiri H, Takano T, Tanaka H, Ushijima K, Inui A, Miyoshi Y, Ozono K, Abukawa D, Endo T, Brooks S, Tanaka Y	Hepatocellular carcinoma in children and young patients with chronic HBV infection and the usefulness of alpha-fetoprotein assessment	Cancer Med	5(11)	3102-10	2016
Hosoi K, Ohtsuka Y, Fujii T, Kudo T, Matsunaga N, Tomomasa T, Tajiri H, Kunisaki R, Ishige T, Yamada H, Arai K, Yoden A, Ushijima K, Aomatsu T, Nagata S, Uchida K, Takeuchi K, Shimizu T	The treatment with infliximab for pediatric Crohn's disease: Nationwide survey of Japan	J Gastroenterol Hepatol	32(1)	Epub ahead of print	2017
Suzuki M, Tajiri H, Tanaka Y, Takano T, Miyoshi Y, Murakami J, Shimizu T, Brooks S	Peginterferon Therapy in Children With Chronic Hepatitis C: A Nationwide, Multicenter Study in Japan, 2004-2013	J Pediatr Gastroenterol Nutr	63(1)	88-93	2016
高野智子, 田尻仁, 恵谷ゆり, 三善陽子	B型肝炎母子感染予防成功例における不顕性B型肝炎ウイルス感染に関する検討	肝臓	57(10)	554-556	2016
Kimura M, Yaoita H, Adachi O, Kure S	Right atrial ball thrombus after an intraatrial repair in a 3-year-old girl	Cardiovasc Pathol	25(6)	522-524	2016
Suzuki T, Sasahara Y, Kikuchi A, Kakuta H, Kashiwabara T, Ishige T, Nakayama Y, Tanaka M, Hoshino A, Kanegane H, Abukawa D, Kure S	Targeted Sequencing and Immunological Analysis Reveal the Involvement of Primary Immunodeficiency Genes in Pediatric IBD: a Japanese Multicenter Study	J Clin Immunol		in press	2017
Shima H, Yatsuga S, Nakamura A, Sano S, Sasaki T, Katsumata N, Suzuki E, Hata K, Nakabayashi K, Momozawa Y, Kubo M, Okamura K, Kure S, Matsubara Y, Ogata T, Narumi S, Fukami M	NROB1 Frameshift Mutation in a Boy with Idiopathic Central Precocious Puberty	Sex Dev	10(4)	205-209	2016
Anzai M, Arai-Ichinoi N, Takezawa Y, Endo W, Inui T, Sato R, Kikuchi A, Uematsu M, Kure S, Haginoya K	Patchy white matter hyperintensity in ring chromosome 18 syndrome	Pediatr Int	58(9)	919-22	2016
Koshiha S, Motoike I, Kojima K, Hasegawa T, Shiota M, Saito T, Saigusa D, Danjoh I, Katsuoka F, Ogishima S, Kawai Y, Yamaguchi-Kabata Y, Sakurai M, Hirano S, Nakata J, Motohashi H,	The structural origin of metabolic quantitative diversity	Sci Rep	6		2016

Hozawa A, Kuriyama S, Minegishi N, Nagasaki M, Takai-Igarashi T, Fuse N, Kiyomoto H, Sugawara J, Suzuki Y, Kure S, Yaegashi N, Tanabe O, Kinoshita K, Yasuda J, Yamamoto M					
Kuriyama S, Yaegashi N, Nagami F, Arai T, Kawaguchi Y, Osumi N, Sakaida M, Suzuki Y, Nakayama K, Hashizume H, Tamiya G, Kawame H, Suzuki K, Hozawa A, Nakaya N, Kikuya M, Metoki H, Tsuji I, Fuse N, Kiyomoto H, Sugawara J, Tsuboi A, Egawa S, Ito K, Chida K, Ishii T, Tomita H, Taki Y, Minegishi N, Ishii N, Yasuda J, Igarashi K, Shimizu R, Nagasaki M, Koshihara S, Kinoshita K, Ogishima S, Takai-Igarashi T, Tominaga T, Tanabe O, Ohuchi N, Shimosegawa T, Kure S, Tanaka H, Ito S, Hitomi J, Tanno K, Nakamura M, Ogasawara K, Kobayashi S, Sakata K, Satoh M, Shimizu A, Sasaki M, Endo R, Sobue K, Tohoku Medical Megabank Project Study Group T, Yamamoto M	The Tohoku Medical Megabank Project: Design and Mission	J Epidemiol	26(9)	493-511	2016
Yaoita H, Kimura M, Kure S	An asymptomatic case of a single coronary artery in a 7-year-old girl	Cardiol Young	26(7)	1428-9	2016
Ishiguro A, Sasaki H, Yahagi N, Kato H, Kure S, Mori R	Needs assessment for collaborative network in pediatric clinical research and education	Pediatr Int	59(1)	Epub ahead of print	2016
Moriya K, Niizuma H, Rikiishi T, Yamaguchi H, Sasahara Y, Kure S	Novel Compound Heterozygous RTEL1 Gene Mutations in a Patient With Hoyer-Hreidarsson Syndrome	Pediatr Blood Cancer	63(9)	1683-4	2016
Uematsu M, Haginoya K, Kikuchi A, Hino-Fukuyo N, Ishii K, Shiihara T, Kato M, Kamei A, Kure S	Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection with neurological sequelae: A retrospective study using umbilical cord	Brain Dev	38(9)	819-26	2016
Yokomichi H, Zheng W, Matsubara H, Ishikuro M, Kikuya M, Isojima T, Yokoya S, Tanaka T, Kato N, Chida S, Ono A, Hosoya	Impact of the great east Japan earthquake on the body mass index of preschool children: a nationwide nursery school	BMJ Open	6(4)	e010978	2016

M, Tanaka S, Kuriyama S, Kure S, Yamagata Z	survey				
Shima H, Tanaka T, Kamimaki T, Dateki S, Muroya K, Horikawa R, Kanno J, Adachi M, Naiki Y, Tanaka H, Mabe H, Yagasaki H, Kure S, Matsubara Y, Tajima T, Kashimada K, Ishii T, Asakura Y, Fujiwara I, Soneda S, Nagasaki K, Hamajima T, Kanzaki S, Jinno T, Ogata T, Fukami M, Japanese SHOX study group	Systematic molecular analyses of SHOX in Japanese patients with idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis	J Hum Genet	61(7)	585-91	2016
Kanoke A, Fujimura M, Niizuma K, Fujimura T, Kakizaki A, Ito A, Sakata H, Sato-Maeda M, Kure S, Tominaga T	Temporal profile of magnetic resonance angiography and decreased ratio of regulatory T cells after immunological adjuvant administration to mice lacking RNF213, a susceptibility gene for moyamoya disease	Brain Res	1642	1-9	2016
Haginoya K, Kaneta T, Togashi N, Hino-Fukuyo N, Kobayashi T, Uematsu M, Kitamura T, Inui T, Okubo Y, Takezawa Y, Anzai M, Endo W, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N, Kure S	FDG-PET study of patients with Leigh syndrome	J Neurol Sci	362	309-13	2016
Kodera H, Ohba C, Kato M, Maeda T, Araki K, Tajima D, Matsuo M, Hino-Fukuyo N, Kohashi K, Ishiyama A, Takeshita S, Motoi H, Kitamura T, Kikuchi A, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Sasaki M, Kure S, Haginoya K, Saitsu H, Matsumoto N	De novo GABRA1 mutations in Ohtahara and West syndromes	Epilepsia	57(4)	566-73	2016
Sato Y, Numata-Uematsu Y, Uematsu M, Kikuchi A, Nakayama T, Kakisaka Y, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Suzuki H, Takahashi Y, Saito Y, Tanuma N, Hayashi M, Iwasaki M, Haginoya K, Kure S	Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: Pathological findings and a new therapeutic approach using tacrolimus	Brain Dev	38(8)	772-6	2016
Ota C, Ishizawa K, Yamada M, Tando Y, He M, Takahashi T, Yamaya M, Yamamoto Y, Yamamoto H, Kure S, Kubo H	Receptor for advanced glycation end products expressed on alveolar epithelial cells is the main target for hyperoxia-induced lung injury	Respir Investig	54(2)	98-108	
Togawa T, Sugiura T, Ito K, Endo T, Aoyama K,	Molecular Genetic Dissection and	J Pediatr	171	171-7	2016

Ohashi K, Negishi Y, Kudo T, Ito R, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Kure S, Saitoh S	Neonatal/Infantile Intrahepatic Cholestasis Using Targeted Next-Generation Sequencing				
Ota C, Kimura M, Kure S	ABCA3 mutations led to pulmonary fibrosis and emphysema with pulmonary hypertension in an 8-year-old girl	Pediatr Pulmonol	51(6)	E21-3	2016
Yaoita M, Niihori T, Mizuno S, Okamoto N, Hayashi S, Watanabe A, Yokozawa M, Suzumura H, Nakahara A, Nakano Y, Hokosaki T, Ohmori A, Sawada H, Migita O, Mima A, Lapunzina P, Santos-Simarro F, Garcia-Mia_r S, Ogata T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Inoue S, Matsubara Y, Kure S, Aoki Y	Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Noonan syndrome patients with RIT1 mutations	Hum Genet	135(2)	209-22	
Inui T, Kobayashi S, Ashikari Y, Sato R, Endo W, Uematsu M, Oba H, Saito H, Matsumoto N, Kure S, Haginoya K	Two cases of early-onset myoclonic seizures with continuous parietal delta activity caused by EEF1A2 mutations	Brain Dev	38(5)	520-4	2016
Suzuki T, Yamaguchi H, Kikusato M, Hashizume O, Nagatoishi S, Matsuo A, Sato T, Kudo T, Matsubashi T, Murayama K, Ohba Y, Watanabe S, Kanno S, Minaki D, Saigusa D, Shinbo H, Mori N, Yuri A, Yokoro M, Mishima E, Shima H, Akiyama Y, Takeuchi Y, Kikuchi K, Toyohara T, Suzuki C, Ichimura T, Anzai J, Kohzaki M, Mano N, Kure S, Yanagisawa T, Tomioka Y, Toyomizu M, Tsumoto K, Nakada K, Bonventre JV, Ito S, Osaka H, Hayashi K, Abe T	Mitochondrial Acid 5 Binds Mitochondria and Ameliorates Renal Tubular and Cardiac Myocyte Damage	J Am Soc Nephrol	27(7)	1925-32	2016
Higashi K, Ogawa T, Onuma M, Usubuchi H, Imai Y, Takata I, Hidaka H, Watanabe M, Sasahara Y, Koyama S, Kure S, Katori Y	Clinicopathological features of melanotic neuroectodermal tumor of infancy: Report of two cases	Auris Nasus Larynx	43(4)	451-4	2016
Arai-Ichinoi N, Uematsu M, Sato R, Suzuki T, Kudo H, Kikuchi A, Hino-Fukuyoshi N, Matsumoto M, Igarashi K, Haginoya K, Kure S	Genetic heterogeneity in 26 infants with a hypomyelinating leukodystrophy	Hum Genet	135(1)	89-98	2016

Matsubara H, Ishikuro M, Kikuya M, Chida S, Hosoya M, Ono A, Kato N, Yokoya S, Tanaka T, Isojima T, Yamagata Z, Tanaka S, Kuriyama S, Kure S	Design of the Nationwide Nursery School Survey on Child Health Throughout the Great East Japan Earthquake	J Epidemiol	26(2)	98-104	2016
Saito-Hakoda A, Uruno A, Yokoyama A, Shimizu K, Parvin R, Kudo M, Saito-Ito T, Sato I, Kogure N, Suzuki D, Shimada H, Yoshikawa T, Fujiwara I, Kagechika H, Iwasaki Y, Kure S, Ito S, Sugawara A	Effects of RXR Agonists on Cell Proliferation/Apoptosis and ACTH Secretion/Pomc Expression	PLoS One	10(12)	e0141960	2016
Natsuko Arai-Ichinoi, Mitsugu Uematsu, Ryo Sato, Tasuku Suzuki, Hiroki Kudo, Atsuo Kikuchi, Naomi Hino-Fukuyo, Mitsuyo Matsumoto, Kazuhiko Igarashi, Kazuhiro Haginoya, Shigeo Kure	Genetic heterogeneity in 26 infants with a hypomyelinating leukodystrophy	Hum Genet	135(1)	89-98	2016
Sato Suzuki-Muromoto, Naomi Hino-Fukuyo, Kazuhiro Haginoya, Atsuo Kikuchi, Hiroki Sato, Yuko Sato, Tojo Nakayama, Yuki Kubota, Yosuke Kakisaka, Mitsugu Uematsu, Toshihiro Kumabe, Shigeo Kure	A case of 3p deletion syndrome associated with cerebellar hemangioblastoma	Brain Dev	38(2)	257-260	2016
Watanabe Y, Shido K, Niihori T, Niizuma H, Katata Y, Iizuka C, Oba D, Moriya K, Saito-Nanjo Y, Onuma M, Rikiishi T, Sasahara Y, Watanabe M, Aiba, S, Saito R, Sonoda Y, Tominaga T, Aoki Y, Kure S	Somatic BRAF c.1799T> A p.V600E mosaicism syndrome characterized by a linear syringocystadenoma papilliferum_ anaplastic astrocytoma_ and ocular abnormalities	Am J Med Genet A.	170(A) 1	189-194	2016
藤澤知雄、十河剛、梅津守一郎、乾あやの	新生児胆汁うっ滞	周産期医学	46(1)	67-70	2016
乾あやの	胆道閉鎖症は本当に葛西手術が第一選択なのか？肝移植ではだめなのか？	肝胆膵	72(3)	501-504	2016
乾あやの、長坂博範	尿素サイクル異常症	肝胆膵	72(4)	671-676	2016
乾あやの	特殊治療(ウイルソン病に伴う肝硬変)	肝胆膵	73(6)	1122-1125	2016
Ayano inui, Takuji Hashimoto, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Takeyori Saheki, Tomoo Fujisawa	Chronic hepatitis without hepatic steatosis caused by citrin deficiency in a child	Hepatology Research	46(4)	357-362	2016
Hisamitsu Hayashi, Sotaro Naoi, Yu Hirose, Yusuke Matsuzaka, Ken	Successful treatment with 4-phenylbutyrate in a patient with benign	Hepatology Research	36	192-200	2016

Tanikawa, Koji Igarashi, Hironori Nagasaka, Masayoshi Kage, Ayano Inui, Hiroyuki Kusuvara	recurrent intrahepatic cholestasis type 2 refractory to biliary drainage and bilirubin absorption				
Kentaro Iwasawa, Wataru Suda, Tomoyuki Tsunoda, Manari Oikawa-Kawamoto, Shuichiro Umetsu, Ayano Inui, Tomoo Fujisawa, Hidetoshi Morita, Tsuyoshi Sogo, Masahira Hattori	Characterisation of the faecal microbiota in Japanese patients with paediatric-onset primary sclerosing cholangitis	Gut		Epub ahead of print	2016
Togawa T, Sugiura T, Kudo T, et al	Molecular Genetic Dissection and Neonatal/Infantile Intrahepatic Cholestasis Using Targeted Next-Generation Sequencing	The Journal of pediatrics	171(7)	E1-4	2016
Miyoshi Y, Yorifuji T, Horikawa R, Takahashi I, Nagasaki K, Ishiguro H, Fujiwara I, Ito J, Oba M, Kawamoto H, Fujisaki H, Kato M, Shimizu C, Kato T, Matsumoto K, Sago H, Takimoto T, Okada H, Suzuki N, Yokoya S, Ogata T, Ozono K	Gonadal function, fertility, and reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients: a national survey of Japanese pediatric endocrinologists	Clin Pediatr Endocrinol	25(2)	45-57	2016
Misako Okuno, Tohru Yorifuji, Masayo Kagami, Tadayuki Ayabe, Tatsuhiko Urakami, Tomoyuki Kawamura, Nobuyuki Kikuchi, Ichiro Yokota, Toru Kikuchi, Shin Amemiya, Junichi Suzuki, Tsutomu Ogata, Shigetaka, Sugihara, Maki Fukami. The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT)	Chromosome 6q24 methylation defects are uncommon in childhood-onset non-autoimmune diabetes mellitus patients born appropriate- or large-for-gestational age	Clin Pediatr Endocrinol	25(3)	99-102	2016
Hashimoto Y, Dateki S, Hirose M, Satomura K, Sawada H, Mizuno H, Sugihara S, Maruyama K, Urakami T, Sugawara H, Shirai K, Yorifuji T	Molecular and clinical features of KATP -channel neonatal diabetes mellitus in Japan	Pediatr Diabetes		Epub ahead of print	2016
Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, Mungai L, Oral EA, Patni N, Rother K, von Schnurbein J, Sorkina E, Stanley T, Vigouroux C, Wabitsch M, Williams R, Yorifuji T	The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline	J Clin Endocrinol Metab	101 (12)	4500-4511	

Takezoe T, Tahara K, Watanabe T, Ohno M, Kawasaki K, Higuchi M, Matsuo M, Nosaka S, Miyazaki O, Tsutsumi Y, Kanamori Y	Patterns of blood supply and venous drainage in pediatric intralobar pulmonary sequestration: a retrospective analysis of 30 pediatric cases from a single center	Open J Pediatr	6	274-279	
Kanamori Y, Watanabe T, Ogawa K, Tomonaga K, Takezoe T, Ohno M, Tahara K, Miyazaki O, Yoshioka T	Tailgut cyst in a female infant with a skin dimple at the coccygeal region	J Pediatr Surg Case Reports	14	38-41	
大野通暢、淵本康史、竹添豊志子、渡邊稔彦、田原和典、岩淵英人、吉岡孝子、松岡健太郎、金森豊	隆起性皮膚線維肉腫の1例	日小血液・がん会誌	53	294-299	2016
Nishigaki K, Kanamori Y, Ikeda M, Sugiyama M, Minowa H, Kamibeppu K	Changes in mother's psychosocial perceptions of technology-dependent children and adolescents at home in Japan: Acknowledgement of children's autonomy	Asian Nursing Res 2016	10(2)	100-105	2016
Watanabe T, Horikawa R, Masaki H, Yoshioka T, Matsumoto K, Kanamori Y	Anal canal carcinoma in a child with disorders of sex development	Pediatr Blood Cancer	63(7)	1293-1295	2016
天江新太郎、渡邊稔彦、和田基、金森豊、土岐彰	本邦におけるオメガベン使用の現状と効果	外科と代謝・栄養	50(1)	71-76	2016
武田憲子、山田和歌、金森豊	甲状腺癌との鑑別が問題になった下咽頭梨状窩瘻の一例	北里医学	46(1)	35-39	2016
Toguchi M, Tsurusaki M, Numoto I, Hidaka S, Yamakawa M, Asato N, Im S, Yagyu Y, Matsuki M, Takeyama Y, Murakami T	Utility of Amplatzer Vascular Plug with Preoperative Common Hepatic Artery Embolization for Distal Pancreatectomy with En Bloc Celiac Axis Resection	Cardiovasc Intervent Radiol	40(3)	445-449	2017
Nanno Y, Matsumoto I, Zen Y, Otani K, Uemura J, Toyama H, Asari S, Goto T, Ajiki T, Okano K, Suzuki Y, Takeyama Y, Fukumoto T, Ku Y	Pancreatic Duct Involvement in Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors is an Independent Poor Prognostic Factor	Ann Surg Oncol		Epub ahead of print	2016
Matsumoto I, Takeyama Y, Kamei K, Satoi S, Nakata Y, Ishikawa H, Murase T, Matsumoto M, Nakai T	Transpancreatic Mattress Suture with Vicryl Mesh Around the Stump During Distal Pancreatectomy: A Novel Technique for Preventing Postoperative Pancreatic Fistula	Journal of the American College of Surgeon	223(2)	e1-5	2016
Miyata T, Kitano M, Omoto S, Kadosaka K, Kamata K, Imai H, Sakamoto H, Nisida N, Harwani Y, Murakami T, Takeyama Y, Chiba Y, Kudo M	Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for assessment of lymph node metastases in pancreatobiliary carcinoma	World J Gastroenterol	22(12)	3381-91	2016
Ito T, Ishiguro H, Ohara	Evidence-based clinical	Journal of	51(2)	85-92	2016

H, Kamisawa T, Sakagami J, Sata N, Takeyama Y, Hirota M, Miyakawa H, Igarashi H, Lee L, Fujiyama T, Hijioka M, Ueda K, Tachibana Y, Sogame Y, Yasuda H, Kato R, Kataoka K, Shiratori K, Sugiyama M, Okazaki K, Kawa S, Tando Y, Kinoshita Y, Watanabe M, Shimosegawa T	practice guidelines for chronic pancreatitis 2015	Gastroenterology			
Kamata K, Kitano M, Omoto S, Kadosaka K, Miyata T, Yamao K, Imai H, Sakamoto H, Harwani Y, Chikugo T, Chiba Y, Matsumoto I, Takeyama Y, Kudo M	Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of pancreatic cysts	Endoscopy	48(1)	35-41	
竹山宜典	指定難病最前線 Volume1 嚢胞性線維症の現状と対応	新薬と臨床	65(1)	107-110	2016
竹山宜典	特集 もう一度、膵臓疾患を学ぶ「急性膵炎診療の最前線」	週刊 日本医事新報	4790	18-25	2016
竹山宜典	特集 膵外分泌機能不全と膵酵素補充療法の進歩「膵全摘術後の栄養管理」	胆と膵	37(2)	191-195	2016
竹山宜典	特集 急性膵炎-診療ガイドラインの改訂を受けて-巻頭言	臨床消化器内科	31(5)	493-494	2016
亀井敬子, 松本逸平, 村瀬貴昭, 石川原, 中居卓也, 竹山宜典	"超音波内視鏡下穿刺吸引法が術前診断,術式選択に有用であった 腹腔鏡下尾側膵切除術を施行した膵solid-pseudopapillary neoplasmの1例"	日本内視鏡外科学会雑誌	21(3)	307-313	206
竹山宜典	急性膵炎重症度判定基準	肝胆膵	72(6)	997-1002	2016
松本逸平, 亀井敬子, 松本正孝, 村瀬貴昭, 中多靖幸, 里井俊平, 石川原, 廣峰義久, 庭野史丸, 川畑由美子, 中居卓也, 池上博司, 竹山宜典	尾側膵切除後の膵内分泌機能の評価	胆膵の病態生理	32(1)	39-42	
竹山宜典	急性膵炎診療はいかに変わったか?	肝胆膵	73(1)	5	2016
竹山宜典	急性膵炎の臨床像と病態	日本消化器病学会誌	113(8)	1345-1350	2016
峯徹哉, 竹山宜典, 下瀬川徹	ERCP後膵炎の現状と課題	日本消化器病学会誌	113(8)	1365-1370	2016
竹山宜典	外科医からみた「早期の膵癌」とは?	臨床消化器内科	31(13)	1671-1676	
Kazuo Inui, Yoshinori Igarashi, Atsushi Irisawa, Hirotaka Ohara, Susumu Tazuma, Yoshiki Hirooka, Naotaka Fujita, Hiroyuki Miyakawa, Naohiro Sata, Tooru Shimosegawa, Masao	Japanese Clinical Guidelines for Endoscopic Treatment of Pancreatolithiasis	Pancreas	44(7)	1053-64	2015

Tanaka, Keiko Shiratori, Masanori Sugiyama, and Yoshifumi Takeyama					
成瀬達, 石黒洋	嚢胞性線維症	肝胆膵	72(4)	733-738	2016
成瀬達	早期慢性膵炎の現状と課題-早期慢性膵炎は慢性膵炎に進行するか	医学のあゆみ	256(2)	123-127	2016
Mochimaru Y, Yamamoto A, Nakakuki M, Yamaguchi M, Taniguchi I, Ishiguro H	Caffeine inhibits fluid secretion by interlobular ducts from guinea-pig pancreas	Pancreas		in press	2017
Yamaguchi M, Steward MC, Smallbone K, Sohma Y, Yamamoto A, Ko SB, Kondo T, Ishiguro H	Bicarbonate-rich fluid secretion predicted by a computational model of guinea-pig pancreatic duct epithelium	J Physiol		in press	2016
Ito T, Ishiguro H, Ohara H, Kamisawa T, Sakagami J, Sata N, Takeyama Y, Hirota M, Miyakawa H, Igarashi H, Lee L, Fujiyama T, Hijioka M, Ueda K, Tachibana Y, Sogame Y, Yasuda H, Kato R, Kataoka K, Shiratori K, Sugiyama M, Okazaki K, Kawa S, Tando Y, Kinoshita Y, Watanabe M, Shimosegawa T	Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015	J Gastroenterol	51(2)	85-92	2016
成瀬達, 石黒洋	嚢胞性線維症	肝胆膵	72(4)	733-738	2016
石黒洋, 藤木理代, 中莖みゆき, 近藤志保, 谷口いつか, 宇佐見祐加, 成瀬達, 山本明子	知っておきたい稀な肝胆膵疾患 嚢胞性線維症 Cystic fibrosis	肝胆膵	73(3)	451-459	2016