

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 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 仁尾 正記

平成 30（2018）年 5 月

目 次

. 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 3

研究代表者 仁尾正記

II . 分担研究報告

1. 胆道閉鎖症 17
 仁尾正記（東北大学医学系研究科小児外科学分野）、黒田達夫（慶應義塾大学小児外科）、
 窪田正幸（新潟大学小児外科）、佐々木英之（東北大学病院小児外科）
 【資料】胆道閉鎖症成人期調査 二次調査票
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 23
 須磨崎亮（筑波大学医学医療系小児科）、田川学（筑波大学医学医療系小児科）、
 今川和生（筑波大学附属病院小児科）、和田宏来（県西総合病院小児科）
3. 遺伝性膵炎全国疫学調査と重症度分類の改定 26
 清水俊明（順天堂大学小児科）、竹山宜典（近畿大学医学部外科）、
 正宗淳（東北大学消化器内科）、鈴木光幸（順天堂大学小児科）、箕輪圭（順天堂大学小児科）
4. 先天性胆道拡張症 30
 安藤久實（愛知県心身障害者コロニー）、島田光生（徳島大学消化器・移植外科）、
 神澤輝実（東京都立駒込病院）、瀧田吉則（関西医科大学）、田口智章（九州大学小児外科）、
 石橋広樹（徳島大学病院小児外科・小児内視鏡外科）
 【資料1】先天性胆道拡張症の重症度分類
 【資料2】先天性胆道拡張症の診療ガイドライン（簡易版）
5. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に関する研究 44
 虫明聡太郎（近畿大学医学部奈良病院小児科）、林久允（東京大学大学院薬学系研究科）、
 近藤宏樹（近畿大学医学部奈良病院小児科）
 【資料】ガイドライン（案）「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症」
6. 小児期に発症したカロリ病の成人例全国調査にむけて 62
 玉井浩（大阪医科大学小児科）、工藤豊一郎（水戸済生会総合病院小児科）、
 乾あやの（済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科）
 【資料】Caroli病診療指針案

7.	小児期に発症した肝内胆管減少症の全国調査にむけて.....	77
	工藤豊一郎（水戸済生会総合病院小児科） 杉浦時雄（名古屋市立大学）	
8.	小児期発症原因不明肝硬変症	80
	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） 工藤豊一郎（水戸済生会総合病院小児科） 村上潤（鳥取大学医学部附属病院小児科）	
9.	先天性門脈欠損症・門脈体循環短絡症の成人の全国調査にむけて.....	82
	呉繁夫（東北大学大学院医学系研究科小児病体学分野） 工藤豊一郎（水戸済生会総合病院小児科） 坂本修（東北大学大学院医学系研究科小児病体学分野）	
10.	新生児ヘモクロマトーシス	86
	工藤豊一郎（水戸済生会総合病院小児科） 乾あやの（済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科） 水田耕一（自治医科大学移植外科）	
11.	先天性高インスリン血症に関する研究	90
	依藤亨（大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌科） 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） 【資料1】図_ 1 8 F DOPA - PET検査を施行して病変部位を指摘された12例の児の 1 8 F DOPA - PET検査の結果手術による切除範囲_病理学的な病変部位の広がりへの対応関係 【資料2】表1 手術治療を施行した14例の児の臨床的、病理学的データ	
12.	嚢胞性線維症に関する研究	96
	竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵部門） 成瀬達（みよし市民病院） 石黒洋（名古屋大学総合保健体育科学センター） 吉村邦彦（三井記念病院呼吸器内科） 藤木理代（名古屋学芸大学管理栄養学部） 神田康司（名古屋第二赤十字病院小児アレルギー科） 相馬義郎（国際医療福祉大学薬学部/基礎医学研究センター）	
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.....	104
	田中篤（帝京大学医学部内科学講座） 滝川一（帝京大学医学部内科学講座） 大平弘正（福島県立医科大学医学部消化器内科学講座） 持田智（埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科）	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表.....	107

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 年計画で作業を行っており、2 年目の平成 29 年度までに、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を行った。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・普及を行った。
2. 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析を行った。
3. 成人症例の療養環境の改善に向けた研究を行った。

2) アラジール症候群

1. 移行期医療の実際について調査研究を行った。
2. 腎病変や脳血管病変は加齢変化を調べた。
3. 乳児黄疸ネット内に症例相談フォームの作製、利用を行った。

3) 遺伝性膵炎

1. 疫学調査を行った。
2. 重症度分類の改定を行った。

4) 先天性胆道拡張症

1. 診療ガイドライン普及のための作業を行った。
2. 重症度分類の策定を行った。
3. 小児期発症例での成人期状況調査を行った。

5) 家族性肝内胆汁うっ滞症

1. 一次アンケートを行った。
2. 日本肝移植研究会の登録症例を検討した。
3. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症診療ガイドライン（案）を作成した。

6) カロリ病

1. 一次調査および二次調査で検討を行った。
2. 診療の手引きを検討した。

7) 肝内胆管減少症

一次調査および二次調査で検討を行った。

8) 原因不明肝硬変症

一次調査および二次調査で検討を行った。

9) 先天性門脈欠損症

1. 一次調査および二次調査で検討を行った。
2. 網羅的文献検索を行った。

10) 新生児ヘモクロマトーシス

一次調査および二次調査で検討を行った。

11) 先天性高インスリン血症

1. ガイドライン周知に関する作業を行った。
 2. 新規エビデンスの収集に関して、低血糖時バイオマーカーと外科治療に関する検討を行った。
- 1 2) 嚢胞性線維症
1. 登録制度を利用した症例調査と *CFTR* 遺伝子解析を実施した。
 2. 情報交換会プログラムを施行した。
 3. 新規承認薬の市販後調査を行った。
 4. 汗試験と便中膵エラスターゼ検査を行った。
 5. 重症度分類基準の改訂案を検討した。
 6. 診療の手引き [改訂 2 版] を作成した。
 7. 嚢胞性線維症患者の栄養ケアを発刊した。
- 1 3) 肝・胆道疾患の成人領域の調査研究
- 一次調査および二次調査で検討を行った。

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、ガイドラインの作成までにはまだかなり時間を要することが見込まれる疾患等、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、あるいはこれに準じた指針形成に向けて、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。小児期発症の稀少難治性肝胆膵疾患をトランジションまで包含して扱うためには、本研究班で構築された全日本的な学会連携の枠組みを継続的に活用することが重要である。

研究分担者

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	関西医科大学名誉教授
神澤輝実	東京都立駒込病院副院長
虫明聡太郎	近畿大学医学部奈良病院・小児科教授
林久允	東京大学大学院薬学系研究科助教
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
正宗淳	東北大学大学院医学系研究科・消化器病態学分野特命教授
竹山宜典	近畿大学医学部外科肝胆膵部門主任教授
成瀬達	みよし市民病院消化器科病院事業管理者
石黒洋	名古屋大学総合保健体育科学センター教授
滝川一	帝京大学医学部内科学講座消化器内科学主任教授
田中篤	帝京大学医学部内科学講座消化器内科学教授

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事が必要である。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んでおり、2 年目の平成 29 年度までに、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を行った。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。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、これまで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 1) - 12) の各疾患の研究および対象疾患の横断的な成人期調査を行う。

- 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を抽出して、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、今川（協力者）、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）、箕

輪（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、林、近藤（協力者）
 - A) 診断基準・重症度分類改訂：林、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：竹山、成瀬、石黒
 - 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（日本小児外科学会前理事長）

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）

いる。

- 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2017年度もこれまで同様に実施され、2016年の症例が40施設から79例が新たに登録され、全体では3243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54巻2号へ掲載された。
- 成人症例の療養環境の改善に向けた研究
成人症例の療養環境の改善に向けた研究として成人期調査を疾患横断的に実施している。胆道閉鎖症に関しては別添資料の二次調査票を作成し、次年度に集計結果の解析を行う予定である。

C 研究結果

研究班全体の結果

会議開催

- 第1回全体会議：平成29年6月25日(日)
10:00 - 15:00 東京八重洲ホール B2 階会議室
 - 第2回全体会議：平成29年12月17日(日)
10:00 - 15:00 TKP 東京駅前カンファレンスセンター5階 ホール5A
- 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。
 - 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。

各疾患研究の結果

1) 胆道閉鎖症

1. 診療ガイドラインの公開普及

第7回胆道閉鎖症仙台国際シンポジウムにおいて完成した診療ガイドラインに関する発表を行った。現在は英文論文作成作業を進めて

2) アラジール症候群

- 移行期医療における注意点や課題が抽出された。これらをもとに、成人期診療施設へ2次調査を依頼する準備を進めた。具体的な情報収集内容は、診療を継続している主たる診療科や診療間隔など患者の受療状況に関する質問事項にはじまり、年齢、体格、血圧など患者本人の情報も収集した。また、飲酒や喫煙などの嗜好歴、結婚の有無や就職・就学の有無とその困難の有無など日常生活に関する情報も集めた。女性であれば、月経周期や妊娠・出産の有無、周産期異常の有無なども質問項目に含めた。また、こどもがいればその新生児期の黄疸の有無など、次世代に関する項目も確認した。アラジール症候群と診断された時期や診断方法(肝生検、遺伝子検査など)を確認するほか、現在受けている医療(投薬や検査など)も挙げた。例えば、血管病変は脳卒中のリスクとなり、生命予後を左右する因子の一つであるので、頭部MRIをはじめ、血管病変が検査で追跡されているかどうか成人期診療を考えるうえで重要である。また、腎動脈など腹部血管の異常が潜在的に存在してい

ることが近年報告されており、腹部エコーやCTなどの精査で確認されているかどうかも調査する方針とした。

2. 腎病変や脳血管病変は加齢変化とともに顕在化することがあり、症状に乏しく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。
3. 希少難治肝疾患の診療が円滑に進むよう、全国の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。2017年度は11件の問い合わせがあり回答した。

3) 遺伝性膵炎

1. 遺伝膵炎の疫学調査

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。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、年齢を重ねると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。膵癌の危険率は40歳までに2.8%、60歳までに10.8%、70歳までに22.8%と推計された。

2. 重症度分類の改定

<重症度分類>

急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合(変更なし)

膵外分泌機能不全またはインスリン投与を必要とする膵性糖尿病を認める場合(新規追加)

を重症とする。

4) 先天性胆道拡張症

1. 診療ガイドラインの普及

診療ガイドラインを英文化して、JHBPSに投稿し、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「胆と膵」に投稿した。

Minds ホームページへの掲載を目指し、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

胆道閉鎖症の重症度分類も参考に重症度分類の試案を策定し、合流異常研究会の世話人の評価を受けて、さらに学会発表を経て、重症度分類として確定させた。重症度分類では、原則、拡張胆管切除手術(以下、手術等)を受けた術後患者を対象とし、軽快者、重症度1~3に分類し、重症度2以上を指定難病の対象とした。重症度判定項目は、肝機能障害の評価、胆道感染、急性膵炎、膵石または肝内結石、身体活動制限(PS)の5項目で評価した。そして重症度判定では、重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とした。

3. 小児期発症例での成人期状況調査

重症度2以上の実態調査として合流異常研究会の登録施設(148施設)に簡易のアンケート調査を行い、25施設から回答があり、癌を除く手術症例973例のうち重症度2以上の症例は37例(3.8%)であった。

さらに合流異常事務局で合流異常症例を

約 2800 例登録しており、2012 年に登録症例の追跡調査施行(988 例登録)を行った。これらのデータを解析したところ、重症度 2 以上の症例は 131 例(13.3%)あった。

5) 家族性肝内胆汁うっ滞症

1. 一次アンケートとして、532 施設から返答され回収率は 83.6%と良好な結果だった。18 歳以上症例の症例を診療している施設数は、PFIC 8 施設、BRIC 5 施設という結果だった。
2. 日本肝移植研究会の症例登録からは、2015 年未までに 45 例の登録が確認されている。うち 20 歳以上は 8 人で 2 人は死亡していることが明らかとなった。
3. 「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症診療ガイドライン(案)」を作成した。

6) カロリ病

1. 一次調査では本疾患に関して 23 施設から存在するとの返信があった。
2. 二次調査の集計が進行中である。
3. 診療の手引きを関係学会に諮り策定する方向で検討している。

7) 肝内胆管減少症

1. 一次調査では本疾患に関して 6 施設から存在するとの返信があった。
2. 二次調査の集計が進行中である。

8) 原因不明肝硬変症

1. 小児期発症の原因不明肝硬変を一次調査で 26 例確認し、この 26 例中、20 歳以上まで生存した症例を対象に追加調査を行い、該当症例は 8 例であった。
2. 現在の年齢は 20-33 歳、2 例が男性、6 例が女性。5 例が肝移植後生存、1 例が肝移植待機中、

1 例が肝移植後に死亡した。残る 1 例は軽快し終診。肝移植適応の 7 例は、全例慢性肝不全、門脈圧亢進症を呈し、成長障害も 4 例に認められた。

3. 検査で除外：Wilson 病 5 例、1 アンチトリプシン欠損症 3 例、チロジン血症 2 例であり、希な疾患であるアラジー症候群、ミトコンドリア病、シトリン欠損症、PFIC、TJP2 異常症、先天性胆汁酸代謝異常症、Wolman 病、コレステロールエステル蓄積症、NP-C、自己免疫性肝炎、新生児ヘモクロマトーシスは主に臨床的に除外されていた。
4. 肝移植時(待機例は現在)の重症度は、厚生労働省の身体活動制限分類「ウ」以上が 5 例と過半数を占め、慢性肝不全症状、身体活動制限も強かった。

9) 先天性門脈欠損症

1. 一次および二次アンケートの状況
一次調査では本疾患に関して 40 施設から存在するとの返信があった。
二次調査の集計が進行中である。

2. 網羅的文献検索

文献的検索のうち、PubMed の一次スクリーニングで 103 文献が、二次スクリーニングで 20 文献に絞った。そこで記載された疾患のうち、agenesis of the ductus venosus, ductus venosus agenesis が先天性門脈欠損症ないし低形成に最も近い解剖学的所見を示していた。

医学中央雑誌では一次スクリーニングで 64 文献が検出され、二次スクリーニングで本症と思われる疾患を記載した 8 文献を得た。本症に対し産婦人科領域では静脈管無形成(症)、静脈管欠損症の用語が用いられていた。

Google サーチエンジン画像検索で同様に検索し、上位 200 画像を目視で検索し、

先天性門脈欠損症に類似した血管の画像所見を示す疾患として ductus venosus agenesis を得た。

10) 新生児ヘモクロマトーシス

1. 発症頻度については、平成 22 年から平成 26 年の 5 年間に 19 例の報告であった。出生数からの計算では (19/518.9 万)、27.3 万人に 1 人の頻度であった。

2. 現診断基準での該当項目

1) 「出生直後からの全身状態不良 (呼吸・循環不全など)、胎児発育遅滞、胎児水腫、肝不全徴候などを認める」に該当したのは 12 例 (63%) であった。

2) 「トランスフェリン飽和度が高値を示す」を認めたのは 10 例 (53%) であった。

3) 「他の原因による肝障害が否定される」を認めたのは 12 例 (63%) であった。

4) 「MRI T2 強調画像で肝臓以外の臓器に鉄沈着を示唆する低信号を認める」に該当したのは 3 例 (16%) だった。

5) 「口唇小唾液生検により唾液腺組織に鉄沈着を認める」に該当した症例はいなかった (0%)。

6) 「同一の母から出生した同胞が新生児ヘモクロマトーシスと診断されている」に該当したのは 5 例 (26%) だった。

参考所見 a) 「胎児期に流産や早産、子宮内発育不全、羊水過少、胎動不全、胎盤浮腫のいずれかが認められる」に該当したのは 5 例 (26%) だった。

参考所見 b) 「敗血症に起因しない播種性血管内凝固症候群」9 例 (47%) だった。

参考所見 c) 「フェリチン高値」を認めたのは 16 例 (84%) だった。

参考所見 d) 「フェトプロテイン高値 (100,000 ng/mL 以上)」を認めたのは 4 例 (21%) だった。

3. 19 例中 9 例 (47%) に同胞を認め、9 例中 5 例 (56%) に同胞発症を認めた。

4. 出生後の治療は 16 例 (84%) に行われた。内訳は、輸血 14 例 (74%)、交換輸血 10 例 (53%)、免疫グロブリン大量療法 9 例 (47%)、抗酸化キレート療法 7 例 (37%)、血漿交換 5 例 (26%)、血液透析 4 例 (21%) であった。

5. 肝移植は 9 例 (47%) に実施された。移植時年齢は日齢 9~2 ヶ月で、生体ドナーが 8 例、脳死ドナーが 1 例であった。

6. 19 例中 14 例が生存し、生存率 74% であった。治療別では、内科的治療 (肝移植なし) が 60% (6/10) に対し、肝移植治療は 89% (8/9) と良好であったが有意差は認めなかった ($p=0.153$)。

11) 先天性高インスリン血症

1. ガイドライン周知に関して

英文版を作成し、peer review journal に投稿、採択、出版された。

日本医療機能評価機構のガイドライン評価を受け、Minds ガイドラインライブラリに掲載された。

日本小児内分泌学会ガイドライン集の一部として収載し、出版された。

医学雑誌記事の一部としてガイドラインの解説論文を公開した。

2. 新規エビデンスの収集に関して

低血糖時バイオマーカー

本症とコントロールの比較では、低血糖時の血糖 30 vs 46.5 mg/dL、インスリン 9.9 vs 感度以下 μ U/mL、ヒドロキシ酪酸 17.5 vs 3745 μ mol/L、遊離脂肪酸 270.5 vs 2660 μ mol/L であった。診断の困難なことが多い生後 5 か月以降では、低血糖時のインスリン $> 1.25 \mu$ U/mL、FFA $< 1248 \mu$ mol/L、ヒドロキシ酪酸 $< 2000 \mu$ mol/L をカットオフとすると感度

(97.5, 96.2, 95.2%), 特異度(84.2, 89.3, 92.3%)となり、良好に診断できた。
外科治療

(ア)123 施設から回答を得た(77.4%の回答率)。症例があると回答した施設は6施設で、症例数は14例であった。この6施設には、二次調査として、以下に掲げるような診断治療に関する詳細な情報を質問して6施設すべてから回答を得た(100%回答率)。

(イ)18FDOPA-PET 検査では、1例にびまん性取り込みありと診断され、1例では取り込みなしと診断されたが、この2例はASVS 検査でそれぞれ尾部限局性病変、頭部限局性病変と診断されて手術治療の適応とされた。他の12例では18FDOPA-PET 検査で限局性病変と診断されて手術治療がされた。6例は頭部病変、1例は頭・体部病変、2例は体・尾部病変、3例は体部病変であった。びまん性病変と診断されて手術を施行した症例はなかった。これらの病変特定は、本研究の研究分担者である増江医師が開発した pancreas percentage theory にのっとって診断されたものである。手術時年齢は、2か月から23か月まであり、平均は8.7歳であった。そして、14例中12例は1歳以下で手術がされていた。

(ウ)手術術式は、4例で核出術が施行されていた。そのうち3例は頭部病変、1例は体部病変であった。また2例では1回目の核出ののちに追加で病変の切除がされていた。しかし3例では切除断端の病変が陰性であることが確認できていなかった。他には、4例で体尾部切除、1例で尾部切除、4例で頭部切除、空腸を使用したルーワイ再建術、1例では鉤部、体尾部切除(85%切除)が行われていた。

(エ)術中病変診断には、肉眼所見が10例で病変同定に有効であったと回答し、超音波検査は7例で施行されたが1例でのみ有効であったと回答された。術中凍結切片による診断は14例すべてに施行されて、すべて有効であったと回答された。

(オ)最終病理診断は、6例が頭部病変、2例が頭・体部病変、1例が尾部病変、3例が体部病変、2例が体・尾部病変であった。術前18FDOPA-PET で限局性病変と診断された12例中11例は術前診断された病変が術後最終病理病変と一致していた。1例は、術前に頭部病変と診断され、術後病理で頭・体部病変と診断された(false negative)。

(カ)合併症としては、術中には1例で胆管損傷があり修復がされていた。また、術後に胃幽門通過障害が遷延して幽門形成術が施行された症例が1例あった。創部感染が1例で認められた。術後に一過性に低血糖を示した症例は3例あり、術後間もない1例では現在も低血糖がみられていた。術後高血糖になった症例はなかった。

12) 嚢胞性線維症

1. CF 登録制度を利用した症例調査と CFTR 遺伝子解析

本年度は、7名のCF患者のCFTR 遺伝子解析(全 exon シーケンスとゲノム・リアレンジメント解析)を実施した。

2. CF 情報交換会プログラムが施行され、参加者は、42名(主治医12名、看護師3名、管理栄養士5名、薬剤師2名、患者さんご家族10名、相談医4名、登録制度事務局4名、その他2名)であった。

3. 新規承認薬の市販後調査

リパクレオン®は2017年12月末時点で

17例に使用されていた。2017年の新規登録患者は2例であった。中断例はなかったが、死亡1例、転院など1例があり、服用中の患者数には変化がなかった。有害事象は20件の報告があったが重篤な副作用の報告はなかった。

プルモザイム®は2017年12月末時点で22例に使用されていた。中止は3例あり、その理由は死亡2例、副作用1例であった。副作用は2012年から累積7件（発声障害、呼吸困難、喀血、発熱、発熱、口腔咽頭痛、上室性徐脈）あったが、すべて非重篤であった。

トブラマイシン吸入用製剤（トービイ®）は2017年12月末時点で11名に使用された。新規登録は2例、中止が0例であった。有害事象の報告はなかった。

4. 汗試験と便中膵エラスターゼの施行状況

みよし市民病院では、2013～2017年までの5年間に、全国の医療機関よりCF疑いの患者25名の検査依頼を受けた。呼吸不全などにより来院が困難な患者については、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84回）による副作用は認めなかった。2017年度は7名に汗試験を施行し、5名が異常高値、1名が境界を示し、6名がCF確診と診断された。

便中膵エラスターゼ濃度はELISA法により測定してきたが、この方法の問題としては、測定に2日間要すること、1検体の測定でも標準曲線の作成や測定間の変動を把握するための標準検体が必要なことがある。測定費用を考慮すると検体がある程度集まった時点でまとめて測定することとなり、結果を早く知りたいとい

う患者と主治医の要望に応えることができなかった。本年度から迅速試験により膵外分泌不全の有無を判定し、主治医に2日以内に結果を報告している。迅速試験の判定結果は、後日、ELISAによる定量試験で確認した。本年度は11例の測定依頼を受け、5例がPI、6例がPSと判定された。CF患者（n=28）、CF疑い患者（n=8）および健常児（n=14）において便中膵エラスターゼ濃度を迅速試験により測定し、ELISA法による定量値による判定と比較した。PIを伴うCF患者（n=17、男性10名、年齢の中央値6.2：範囲0.7-25.3歳）の迅速試験は全て陽性であり、定量試験の中央値は0.8（0-38.6） $\mu\text{g/g}$ であった。一方、PSの患者（n=11、男性7名、年齢25.5：8.9-37.1歳）では、迅速試験は全て陰性であり、定量試験は510（280-795） $\mu\text{g/g}$ であった。CF疑い患者（男性5名、年齢6.6：0.2-39歳）は全て陰性、定量値は588（458-766） $\mu\text{g/g}$ であった。健常児（男性9名、年齢中央値7.8：範囲0.1-18.3歳）の定性試験は全て陰性、定量値は686（309-883） $\mu\text{g/g}$ であった。以上の結果から、迅速試験により本症の膵外分泌不全の判定が可能と判断した。

5. 現行の重症度分類基準の妥当性の検討

登録制度で臨床症状が把握されている36例のうち、Definiteは31例、Probableは5症例。Definiteのうち、遺伝子型からCFTR機能がほぼ喪失していると推定されるのが21例、CFTR機能が残存していると推定されるのが10例。CFTR機能喪失例は、Stage-1から4までほぼ均等に分布していた。

PI（判定は、便中エラスターゼ、脂肪便、CTでの膵萎縮）を伴うのは22/36例。22例のうち重度栄養障害（Stage-3相当）は5例のみで、ほとんどがリパクレオン®を服用しているためかと思われる。一方、PSの患者でも4例に重度栄養障害が見られ、強い呼吸器症状による消耗に起因する。

6. 嚢胞性線維症の診療の手引き〔改訂2版〕を作成した。
7. 嚢胞性線維症患者の栄養ケアを発刊した。

13) 肝・胆道疾患の成人領域の調査研究

1. 一次調査票を送付、10月に一次調査結果を固定した。重複を除いた640施設に対して調査票を送付し、548施設（85.6%）から回答を得た。
2. 胆道閉鎖症は147施設から症例が存在するとの回答があり、うち48施設（33%）は成人診療施設であった。その他の疾患については症例が存在するとの回答が得られた施設数は比較的少なかったが、カロリー病や両性反復性肝内胆汁うっ滞症では成人施設数が80%を超えていた。

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おり、胆道閉鎖症では次回の改定に向けての作業が開始されている。一方で、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ないにいたっていない疾患や、診断基準や重症度分類の見なおし作業中の疾患もあり、それぞれのレベ

ルに応じた作業が進行中である。

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」班の連携による作業が開始された。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結果、小児期発症の希少難治性疾患患者が成人の医療機関を受診した際に参考となる診療指針の必要性が確認され、その作成に向けての調査研究が開始された。

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、ガイドライン作成までかなり時間を要することが見込まれる疾患まで、

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またはそれに準ずる指針作成に向けて、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. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

- (1) Nio M. Japanese Biliary Atresia Registry, *Pediatric Surgery International* 33(12): 1319-1325, Springer Berlin Heidelberg, 2017 Oct 16
- (2) Sasaki H, Tanaka H, Nio M. Current management of long-term survivors of biliary atresia: over 40 years of experience in a single center and review of the literature, *Pediatric Surgery International*, 33(12): 1327-1333, Springer Berlin Heidelberg, 2017 Sep 27
- (3) Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Nakano E, Kume K, Inui A, Shimizu T, Takeyama Y, Nio M, Shimosegawa T. Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan, *Journal of gastroenterology*, 53(1): 152-160, Springer Japan, Epub 2017 Aug 31.
- (4) Hoshino E, Hayashi K, Suzuki M, Obatake M, Urayama KY, Nakano S, Taura Y, Nio M, Takahashi O. An iPhone application using a novel stool color detection algorithm for biliary atresia

screening, *Pediatric Surgery International* 33: 1115-1121, Springer Berlin Heidelberg, Epub 2017 Aug 17.

- (5) Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, Adachi M, Soneda S, Minagawa M, Ida S, Yonekura T, Kinoshita Y, Kanamori Y, Kitagawa H, Shinkai M, Sasaki H, Nio M; (on behalf of The Japanese Society for Pediatric Endocrinology and The Japanese Society of Pediatric Surgeons). Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism, *Clin Pediatr Endocrinol* 26(3): 127-152, Jeff Corp. Co, Epub 2017 Jul 27
- (6) 仁尾正記. ガイドラインと外科 小児外科胆道閉鎖症の診療ガイドライン, *日本外科学会雑誌* 118(4): 486-488, 日本外科学会, 2017

学会発表

- (1) 特別講演 胆道閉鎖症の治療の現況と今後の課題, 仁尾正記, 鹿児島小児外科研究会, 2017/4/22, 国内
- (2) Long-term Outcomes of Adult Patients with Biliary Atresia at Tohoku University Hospital, Hideyuki Sasaki, Hiromu Tanaka, Motoshi Wada, Takuro Kazama, Megumi Nakamura, Hironori Kudo, Masatoshi Hashimoto, Yuki Endo, Masaki Nio, 胆道閉鎖症仙台国際シンポジウム (7th ISSBA), 2017/05/12, 国内
- (3) Portal hypertension is not a risk factor for deterioration of liver function in long-term survivors with biliary atresia, Hideyuki Sasaki, Hiromu Tanaka, Motoshi Wada, Takuro Kazama, Megumi Nakamura, Hironori Kudo, Masatoshi Hashimoto, Yuki Endo, Masaki

Nio, 胆道閉鎖症仙台国際シンポジウム (7th
ISSBA) 2017/05/12, 国内

- (4) Japanese Biliary Atresia Registry and
Clinical Practice Guidelines for
Treating Biliary Atresia in
Japan ,Masaki Nio , Hideyuki Sasaki,
Hiromu Tanaka, 胆道閉鎖症仙台国際シンポ
ジウム (7th ISSBA) , 2017/05/12, 国内
- (5) 特別講演 胆道閉鎖症の治療の現況と今後
の課題, 仁尾正記, 小児外科, 2017/5/16,
国内
- (6) Biliary Atresia: Sendai Experience and
Japanese Registry, Masaki Nio,
International Fudan Symposium on Biliary
Atresia, 2017/11/4, 国外

H. 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

該当なし

2 . 実用新案登録

該当なし

3 . その他

該当なし

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

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 慶應義塾大学小児外科 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。この観点から胆道閉鎖症診療ガイドラインの作成を進め、2016年度に最終化を果たした。今年度は学会発表や論文文化などを行うことで、ガイドラインの公開と普及についての活動を実施した。また経年的な胆道閉鎖症の症例登録事業を継続して実施した。今年度より新たに葛西手術実施前の凝固異常の状況についての情報の収集を開始し、初年度のデータ解析を実施した。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。難治性肝・胆道疾患の調査研究班との連携体制のもとで、胆道閉鎖症をはじめとした本研究班の担当疾患についての疾患横断的な成人期の療養状況について一次調査を終えて、二次調査が進行中である。

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で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. 診療ガイドラインについて

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チョン（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したガイドラインを昨年度完成させた。

今年度は作成されたガイドラインの公開と普及についての活動を実施した。

2. 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析

胆道閉鎖症全国登録事業は 1989 年より日本胆道閉鎖症研究会が主体となって毎年の症例登録および長期予後把握の為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。

また登録システムを現在の質問紙を利用した形式からウェブ登録システムへの移行についての作業を進めた。

3. 成人症例の療養環境の改善に向けた研究

胆道閉鎖症の成人領域の療養環境の改善に向けて

は、成人診療科との連携が重要である。そのため 2016 年は本厚生労働科学研究事業全体として、国立保健医療科学院の御指導の下で、成人領域の肝胆道系疾患の研究班である「難治性肝・胆道疾患の調査研究班」との連携体制が確立され、成人症例の療養環境の改善に向けた研究として成人期調査を疾患横断的に実施した。

(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公開普及

第 7 回胆道閉鎖症仙台国際シンポジウムにおいて完成した診療ガイドラインに関する発表を行った。現在は英文論文として Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences へ投稿することを目標に論文作成作業を進めている。

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 2017 年度もこれまで同様に実施され、2016 年の症例が 40 施設から 79 例が新たに登録され、全体では 3243 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 54 巻 2 号へ掲載された。

登録症例の 2017 年時点での生死の状況は図 1 の如くである。

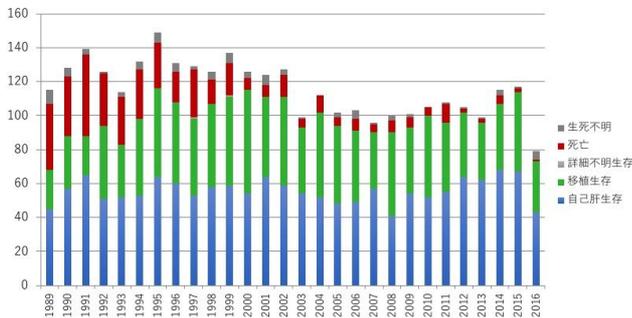


図1：登録年別転帰

また今年度から葛西手術実施前の凝固異常の状況についての情報の収集を開始した。その結果は表1と図2の通りである。

表1：術前の凝固検査

PT-INR	
最大	10
最小	0.84
平均	1.5
標準偏差	1.4
1.15 未満	57
1.15%以上 1.4% 未満	10
1.4 以上	11

凝固検査 PT-INR

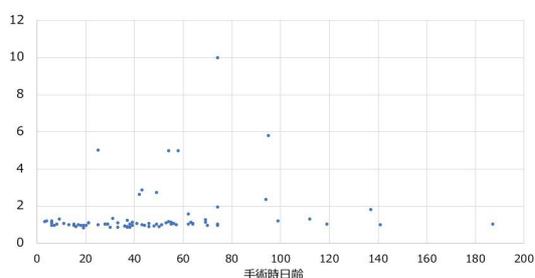


図2：術前の凝固検査と手術時日齢

3. 成人症例の療養環境の改善に向けた研究

成人症例の療養環境の改善に向けた研究として成人期調査を疾患横断的に実施している。胆道閉鎖症に関しては別添資料の二次調査票を作成し、次年度に集計結果の解析を行う予定である。

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。

本研究においてガイドライン作成が終了して公開できる状況になった。今後は本ガイドラインの普及を図るとともに、ガイドライン作成の効用・効果についての評価を行うことが必要である。さらに最新のエビデンスおよび本ガイドラインで包含できていない新たな問題の抽出とガイドラインの改訂を念頭においた活動も重要である。

全国登録事業は例年通り情報の収集を行い、定型の解析を行い集計結果を報告できた。今後はガイドライン作成終了と併せて、胆道閉鎖症の国際標準治療の開発を目指して、海外の登録事業との連携なども視野にいれた登録制度の改定も検討課題と考えられる。

成人症例の療養環境の改善に向けた研究としては、実態を把握することで、対応すべき問題を明らかにしていくことが重要である。

E. 結論

ガイドライン作成が終了して、普及活動と改訂を見据えた活動を実施している。また本症の更なる病態究明のための全国登録事業を継続しており、

今年度より発症時の凝固障害について初めてデータの集積と解析を実施した。

成人領域との連携をさらに強化して、良好な移行期医療の環境整備を行うために現在の研究を進める予定である。

F. 研究発表

論文発表

- (1) Sasaki H, Tanaka H, Nio M. Current management of long-term survivors of biliary atresia: over 40 years of experience in a single center and review of the literature. *Pediatr Surg Int.* 33: 1327-1333, doi: 10.1007/s00383-017-4163-7. Epub 2017年9月27日
- (2) Nio M. Japanese Biliary Atresia Registry. *Pediatr Surg Int.* 2017Dec; 33(12):1319-1325. doi: 10.1007/s00383-017-4160-x. Epub 2017年10月16日.
- (3) 仁尾正記. ガイドラインと外科 小児外科 胆道閉鎖症の診療ガイドライン. *日本外科学会雑誌.* 2017, 118(4), 486-488.
- (4) Yamada Y, Hoshino K, Mori T, Kawaida M, Abe K, Ishihama H, Shimizu T, Takahashi N, Matsubara K, Hibi T, Abe Y, Yagi H, Shimojima N, Shinoda M, Kitago M, Obara H, Fuchimoto Y, Kameyama K, Kitagawa Y, Kuroda T. Successful living donor liver retransplantation for graft failure within 7 days due to acute de novo donor-specific anti-human leukocyte antigen antibody-mediated rejection. *Hepatol Res.* 2017 Jun 19. doi: 10.1111/hepr.12924. [Epub ahead of print] PMID: 28626871
- (5) Higashi H, Obara H, Miyakoshi K, Shinoda M, Kitago M, Shimojima N, Abe Y, Hibi T, Yagi

H, Matsubara K, Yamada Y, Itano O, Hoshino K, Kuroda T, Kitagawa Y. First successful perinatal management of pregnancy after ABO-incompatible liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2017 Jan 21; 23(3): 547-550. doi: 10.3748/wjg.v23.i3.547. PMID: 28210092

- (6) Soeda E, Hoshino K, Izawa Y, Takaoka C, Isobe C, Takahashi A, Takahashi N, Yamada Y, Shimojima N, Fujino A, Shinoda M, Kitagawa Y, Tanabe M, Nakamaru S, Taki N, Sekiguchi A, Nakazawa Y, Turukawa T, Kuroda T. A Report on the Positive Response to an Outdoor Nature Challenge of a Snow Camp for Young Liver Transplant Patients. *Transplant Proc.* 2017 Jan - Feb; 49(1): 115-120. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.10.020. PMID: 28104117

学会発表

- (1) 特別講演 胆道閉鎖症の治療の現況と今後の課題, 仁尾正記, 鹿児島小児外科研究会, 2017/4/22, 国内
- (2) Long-term Outcomes of Adult Patients with Biliary Atresia at Tohoku University Hospital, Hideyuki Sasaki, Hiromu Tanaka, Motoshi Wada, Takuro Kazama, Megumi Nakamura, Hironori Kudo, Masatoshi Hashimoto, Yuki Endo, Masaki Nio, 胆道閉鎖症仙台国際シンポジウム (7th ISSBA), 2017/05/12, 国内
- (3) Portal hypertension is not a risk factor for deterioration of liver function in long-term survivors with biliary atresia, ポスター, Hideyuki Sasaki, Hiromu Tanaka, Motoshi Wada, Takuro Kazama, Megumi Nakamura, Hironori Kudo, Masatoshi

Hashimoto, Yuki Endo, Masaki Nio, 胆道閉鎖症仙台国際シンポジウム (7th ISSBA)
2017/05/12, 国内

(4) Japanese Biliary Atresia Registry and Clinical Practice Guidelines for Treating Biliary Atresia in Japan, Masaki Nio, Hideyuki Sasaki, Hiromu Tanaka, 胆道閉鎖症仙台国際シンポジウム (7th ISSBA), 2017/05/12, 国内

(5) 特別講演 胆道閉鎖症の治療の現況と今後の課題, 仁尾正記, 小児外科, 2017/5/16, 国内

(6) Biliary Atresia: Sendai Experience and Japanese Registry, Masaki Nio, International Fudan Symposium on Biliary Atresia, 2017/11/4, 国外

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

1.貴施設名					
2.貴診療科名					
3.現在は貴施設が主にフォローアップされている患者ですか?					
はい	いいえ				
貴施設が主なフォローアップ施設ではない場合					
主に診療している施設名 (不明の場合には「不明」とご記入下さい)					
主に診療している診療科名 (不明の場合には「不明」とご記入下さい)					
4.基礎情報					
現在の年齢					
性別	男	女			
身長		cm			
体重		kg			
結婚の有無	あり	なし	不明		
就業・就学状況	学生	フルタイム就業	パートタイム就業	無職	その他
疾患が原因で就業・就学に困難がある					
「就業・就学に困難がある」場合、その内容をわかる範囲で記載ください。					
4A.「女性」の場合					
月経周期	順	不順	無月経	不明	
妊娠の有無	あり	なし	不明		
出産の有無	あり	なし	不明		
4B.「女性」「出産あり」の場合					
お子さんの人数					
出産年齢		歳			
周産期トラブルの有無	あり	なし	不明		
4C.「女性」「出産あり」「周産期トラブルあり」の場合					
妊娠中絶	あり	なし	不明		
流産	あり	なし	不明		
死産	あり	なし	不明		
肝酵素上昇(基準値上限の1.5倍以上)					
胆管炎	あり	なし	不明		
黄疸再発	あり	なし	不明		
ありの場合	一時的	持続的	不明		
門脈圧亢進症	あり	なし	不明		
その他	あり	なし	不明		
その他内容					
5.胆道閉鎖症に対する治療内容					
5A.胆道閉鎖症手術(葛西手術)実施施設					
胆道閉鎖症手術(葛西手術)実施日齢 (不明の場合には「不明」とご記入下さい)					
5B.肝移植の有無					
肝移植ありの場合、肝移植実施年齢	あり	なし	不明		
肝移植実施施設 (不明の場合には「不明」とご記入下さい)					
再移植の有無	あり	なし	不明		
再移植ありの場合、再移植実施年齢 (不明の場合には「不明」とご記入下さい)					
5C.治療歴					
PTCD	あり	なし	不明		
胃食道静脈瘤に対する内視鏡治療					
治療を受けた年齢		歳			(不明の場合には「不明」とご記入下さい)
腫瘍	あり	なし	不明		
治療を受けた年齢 (不明の場合には「不明」とご記入下さい)					
部分的脾動脈塞栓術					
治療を受けた年齢	あり	なし	不明		
治療を受けた年齢 (不明の場合には「不明」とご記入下さい)					
再根治術	あり	なし	不明		
治療を受けた年齢 (不明の場合には「不明」とご記入下さい)					
門脈体循環シャント手術(含TIPS)					
治療を受けた年齢	あり	なし	不明		
治療を受けた年齢 (不明の場合には「不明」とご記入下さい)					
食道静脈瘤あるいは血行郭清					
治療を受けた年齢	あり	なし	不明		
治療を受けた年齢 (不明の場合には「不明」とご記入下さい)					
発症	あり	なし	不明		
「あり」の場合、詳細(時期・治療・経過など)を記載ください					
その他	あり	なし	不明		
その他内容					
治療を受けた年齢					
歳 (不明の場合には「不明」とご記入下さい)					
5D.自己肝症例の場合					
黄疸再発	あり	なし	不明		
ありの場合	一時的	持続的	不明		
胃食道静脈瘤(出血あるいは治療必要例)	あり	なし	不明		
胆管炎	あり	なし	不明		
脾機能亢進症(血小板10万以下あるいは臨床的出血症状あり)	あり	なし	不明		
肝肺症候群	あり	なし	不明		
門脈肺高血圧症	あり	なし	不明		
発症	あり	なし	不明		
肝内結石	あり	なし	不明		
その他	あり	なし	不明		
その他内容					
5E.肝移植症例の場合					
急性拒絶反応	あり	なし	不明		
「あり」の場合、詳細(時期・治療・経過など)を記載ください					
慢性拒絶反応	あり	なし	不明		
「あり」の場合、詳細(時期・治療・経過など)を記載ください					
入院治療を要する感染症	あり	なし	不明		
「あり」の場合、詳細(時期・治療・経過など)を記載ください					
胆管炎	あり	なし	不明		
胆道狭窄	あり	なし	不明		
血管系のトラブル					
動脈	あり	なし	不明		
門脈	あり	なし	不明		
肝静脈	あり	なし	不明		
発症	あり	なし	不明		
「あり」の場合、詳細(時期・治療・経過など)を記載ください					
その他	あり	なし	不明		
その他内容					

指定難病における胆道閉鎖症の重症度(難病情報センター(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4736>)を参照)

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+

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 客員教授
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 筑波大学附属病院 小児科 医師
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 症候群が難病指定され数年が経過し、小児期だけでなく成人期における移行期医療の実態解明が求められている。そこで、本研究では成人期診療施設の 1 次調査結果を基に、本症における移行期医療の実際や課題を抽出して 2 次調査の項目を決めた。また、乳児黄疸ネット内に作製した症例相談フォームの実運用を行った。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を促進した。

A. 研究目的

Alagille 症候群は平成 27 年に難病指定された。Alagille 症候群をはじめ、乳幼児期に発症する胆汁うっ滞性疾患は稀な疾患が多い。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、疾患や特殊検査に関する情報を提供し、全国の主治医がスムーズに診療を行えるように運用されている。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おける移行期医療の内容拡充も求められている。

B. 研究方法

成人期診療における Alagille 症候群の課題を抽出するため、文献を収集し検討した。また、乳児黄疸ネットの改訂作業を行い、症例相談フォームからの問い合わせの回答をコーディネートした。

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抽出された。これらをもと

に、成人期診療施設へ 2 次調査を依頼する準備を進めた（別表）。具体的な情報収集内容は、診療を継続している主たる診療科や診療間隔など患者の受療状況に関する質問事項にはじまり、年齢、体格、血圧など患者本人の情報も収集した。また、飲酒や喫煙などの嗜好歴、結婚の有無や就職・就学の有無とその困難の有無など日常生活に関する情報も集めた。女性であれば、月経周期や妊娠・出産の有無、周産期異常の有無なども質問項目に含めた。また、こどもがいればその新生児期の黄疸の有無など、次世代に関する項目も確認した。Alagille 症候群と診断された時期や診断方法（肝生検、遺伝子検査など）を確認するほか、現在受けている医療（投薬や検査など）も挙げた。例えば、血管病変は脳卒中のリスクとなり、生命予後を左右する因子の一つであるので、頭部 MRI をはじめ、血管病変が検査で追跡されているかどうかも成人期診療を考えるうえで重要である。また、腎動脈など腹部血管の異常が潜在的に存在していることが近年報告されており、腹部エコーや CT などの精査で確認されているかどうかも調査する

方針とした。

腎病変や脳血管病変は加齢変化とともに顕在化することがあり、症状に乏しく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。

Alagille 症候群などの希少難治肝疾患における診療が円滑に進むよう、全国の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。2017年度は11件の問い合わせがあり回答した。

D. 考察

Alagille 症候群の成人期において注意すべき合併症を文献的調査により明らかにし、抽出すべき調査項目を策定した。これと成人期診療施設1次調査の結果をもとに全国2次調査を行い、Alagille 症候群の移行期医療における実態把握と課題認識に取り組む準備を整えた。また、乳児黄疸ネット内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。乳児黄疸ネットを改良し、これから明らかになる乳幼児期発症の難治性肝疾患の移行期医療について盛り込んでコンテンツの充実を図っていきたい。

E. 結論

Alagille 症候群の成人期医療における全国2次調査項目を策定した。生命予後を規定する血管病変をはじめ、課題調査に取り組む。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Imagawa K, Hayashi H, Sabu Y, Tanikawa K, Fujishiro J, Kajikawa D, Wada H, Kudo T, Kage M, Kusahara H, Sumazaki R.: Clinical phenotype and molecular analysis of a homozygous ABCB11 mutation responsible for progressive infantile cholestasis. 2018 Mar 5.

[Epub ahead of print]

- (2) Enokizono T, Ohto T, Tanaka R, Tanaka M, Suzuki H, Sakai A, Imagawa K, Fukushima H, Iwabuti A, Fukushima T, Sumazaki R, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K. Preaxial polydactyly in an individual with Wiedemann-Steiner syndrome caused by a novel nonsense mutation in KMT2A. *Am J Med Genet A*. 2017 Oct;173(10):2821-2825.

- (3) Ohto T, Enokizono T, Tanaka R, Tanaka M, Suzuki H, Sakai A, Imagawa K, Fukushima H, Fukushima T, Sumazaki R, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K. A novel BBS10 mutation identified in a patient with Bardet-Biedl syndrome with a violent emotional outbreak. *Hum Genome Var*. 2017 Aug 10; 4:17033.

2. 学会発表

- (1) 今川 和生, 田川 学, 酒井 愛子, 須磨崎 亮. 希少難治肝疾患の臨床研究を推進する上での乳児黄疸ネットの活用. 第120回日本小児科学会学術集会, 2017年4月, 東京

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

1. 費施設名					
2. 費診療科名					
3. 現在は費施設が主にフォローアップされている患者ですか？					
はい	いいえ				
費施設が主なフォローアップ施設ではない場合					
主に診療している施設名			(不明の場合には「不明」とご記入下さい)		
主に診療している診療科名			(不明の場合には「不明」とご記入下さい)		
4. 基礎情報					
現在の年齢		歳			
性別	男	女			
身長		cm			
体重		kg			
血圧	/	mmHg			
飲酒の有無	あり	なし	不明		
喫煙の有無	あり	なし	不明		
結婚の有無	あり	なし	不明		
こどもの有無	あり (人)	なし	不明		
こどもの入院歴、アラジール症候群関連症状 何か異常がある場合は詳細を記載					
就業・就学状況	学生	フルタイム就業	パートタイム就業	無職	その他
最終学歴	大学院	大学	高校	中学校	
疾患が原因で経済負担を感じることもある	あり	なし	不明		
疾患が原因で就業・就学に困難がある	あり	なし	不明		
「就業・就学に困難がある」場合、その内容をわかる範囲で記載ください。					
疾患が原因で日常生活で支障があると感じる	あり	なし	不明		
「日常生活で支障があると感じる」場合、その内容をわかる範囲で記載ください。					
4A. 「女性」の場合					
月経周期	順	不順	無月経	不明	
妊娠の有無	あり	なし	不明		
出産の有無	あり	なし	不明		
4B. 「女性」「出産あり」の場合					
お子さんの人数		人			
出産年齢		歳			
周産期トラブルの有無	あり	なし	不明		
4C. 「女性」「出産あり」「周産期トラブルあり」の場合					
妊娠中絶	あり	なし	不明		
流産	あり	なし	不明		
死産	あり	なし	不明		
早産・未熟児 分娩	あり	なし	不明		
肝酵素上昇	あり	なし	不明		
検尿異常	あり	なし	不明		
黄疸再発	あり	なし	不明		
ありの場合	一時的	持続的	不明		
門脈圧亢進症	あり	なし	不明		
こどもの新生児入院歴	あり	なし	不明		
こどもの新生児入院歴内容					
その他	あり	なし	不明		
その他内容					
5. アラジール症候群に対する診療・治療内容					
5A. アラジール症候群と診断された施設					
遺伝子検査で診断された			(不明の場合には「不明」とご記入下さい)		
アラジール症候群と診断された時期		歳	(不明の場合には「不明」とご記入下さい)		
5B. 検査の有無					
血液検査	あり	なし	不明		
尿検査	一度もない/不明	あり (最終は 歳のとき、年 月 月に一度、異常あり・なし)			
胸部レントゲン	一度もない/不明	あり (最終は 歳のとき、年 月 月に一度、異常あり・なし)			
腹部超音波検査	一度もない/不明	あり (最終は 歳のとき、年 月 月に一度、異常あり・なし)			
腹部CT検査	一度もない/不明	あり (最終は 歳のとき、年 月 月に一度、異常あり・なし)			
腹部MRI検査	一度もない/不明	あり (最終は 歳のとき、年 月 月に一度、異常あり・なし)			
心臓超音波検査	一度もない/不明	あり (最終は 歳のとき、年 月 月に一度、異常あり・なし)			
心電図検査	一度もない/不明	あり (最終は 歳のとき、年 月 月に一度、異常あり・なし)			
頸部CT検査	一度もない/不明	あり (最終は 歳のとき、年 月 月に一度、異常あり・なし)			
頸部MRI検査	一度もない/不明	あり (最終は 歳のとき、年 月 月に一度、異常あり・なし)			
その他あれば記載ください					
5C. 合併症の有無					
心奇形	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
肺動脈の異常	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
腎臓の異常	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
脳およびそれ以外の血管の異常	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
中枢神経の異常	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
肝臓の異常	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
高脂血症、中性脂肪・コレステロール高値	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
眼の異常	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
脊椎の異常	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
その他の異常	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
5D. 治療の有無					
ウルソデオキシコール酸内服	なし/不明	あり (歳から)			
フェノバルビタール内服	なし/不明	あり (歳から)			
コlestラミン内服	なし/不明	あり (歳から)			
その他内服薬	なし/不明	あり (薬剤名:) (歳から)			
肝移植	なし/不明	あり (歳時に実施)			
血液透析	なし/不明	あり (歳から)			
腎移植	なし/不明	あり (歳から)			
その他治療	なし/不明	あり (薬剤名:) (歳から)			
5E. 成人移行期について					
18歳以降に発見された合併症	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
18歳以降に進行した合併症	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
18歳以降に始まった治療	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
6. 三次調査にご協力をお願いしますか					
はい	いいえ		コメント ()		

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

遺伝性膵炎全国疫学調査と重症度分類の改定

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 主任教授
研究分担者 正宗 淳 東北大学消化器内科 特命教授
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2015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。患者認定に当たり、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。疫学調査で患者動向を把握することは医療行政上の重要課題である。2005年から2014年受療患者を対象として遺伝性膵炎疫学全国調査を行ったので、その結果を報告する。また、現行の指定難病による重症度分類では膵炎発作の頻度が重要視され、慢性膵炎非代償期の主たる症状である膵内外分泌機能不全が重症度に含まれていない。このため膵炎発作が減少する非代償期の患者では、医療費補助対象外になるという問題があった。この問題を解決するために現行分類の問題点を整理し、改訂案を作成したので報告する。

A. 研究目的

カチオニックトリプシノーゲン（*PRSS1*）、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、*PRSS1* 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。2000年に初報告された *SPINK1* 遺伝異常による膵炎は、当時はまだ疾患概念が新しく、2002年に公開された診断基準には反映されていない。このため現行の診断基準を用いると *SPINK1* 遺伝子異常を有する患者では、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2015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、遺伝性膵炎を適切に診断し、重症度判定を行うことは医療行政上も重要な課題となっている。

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ったのでその結果を報告する。また、成人の指定難病の重症度判定においては、膵炎発作の頻度が重要視され、非代償期の主たる症状である膵機能不全が重症度に含まれていない。そのため「認定不可」となるケースがあり、真の重症患者が認定されない実態があった。2017年6月に厚労省難病対策課からの作業指示として「指定難病の個票の修正要望」があった。遺伝性膵炎についても変更要望を行ったのでその内容を報告する。

B. 研究方法

1. 遺伝性膵炎の全国疫学調査

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 研究分担者：正宗淳(東北大学大学院消化器病態学分野、特命教授)] 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. 重症度分類の改定

難治性膵疾患に関する調査研究班(代表者 近畿大学 主任教授 竹山宜典)によって作成された難病情報センター(指定難病 298)のホームページ上の「重症度判定分類」について、遺伝性膵炎を担当する分担研究者および研究協力者間で意見交換を行った。現行分類の問題点を整理し、改訂案を作成した。

(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. 個人情報保護の方法(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(文献3)。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。

膵癌の危険率は 40 歳までに 2.8%、60 歳までに 10.8%、70 歳までに 22.8%と推計された(5)。本研究の主旨は文献 3 に掲載された。

2.重症度分類の改定

<重症度分類>

(1)急性膵炎発作を直近 1 年に 1 回以上起こしている場合(変更なし)

(2)膵外分泌機能不全またはインスリン投与を必要とする膵性糖尿病を認める場合(新規追加)を重症とし、対象とする。

(2)について新規追加を行った。これは成人で問題となるのは非代償期の患者であり、膵内外分泌機能障害による QOL の低下などにより定期的な通院が必要となるためである。このような患者を拾い上げるため、2017 年 7 月に難病対策課へ個票の修正要望を行った(2018 年 4 月 20 日現在、指定難病検討委員会未承認)。

D. 考察

2015 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医療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。厚生労働省では、指定難病の医療費助成をうけるために必須である遺伝学的検査については既に保険収載を始めているが、*PRSSI* 遺伝子解析は遺伝

性膵炎診断に必須ではないため未収載のままである。また、*SPINK1* 遺伝子変異は遺伝性膵炎患者の約 3 割に認められているが、2002 年に公表された現行の診断基準にはその概念が反映されてはいない。今後、有症状患者における *SPINK1* 遺伝子検査の是非、現行の遺伝性膵炎診断基準の改訂作業は検討課題と考えられた。

E. 結論

全国疫学調査の結果から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。診断基準制定後に同定された新規遺伝子変異による膵炎患者も存在することから、これらの患者も含めた経時的な疫学調査は医療行政上も必要である。さらに遺伝子検査の保険収載、および診断基準の改訂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. Suzuki M, Saito N, Minowa K, Kagimoto S, Shimizu T. Validation of severity assessment for acute in children pancreatitis. *Pediatr Int.* 2017; 59:1127-8.
2. Sakaguchi S, Higa T, Suzuki M, Fujimura J, Shimizu T. Prophylactic use of octreotide for asparaginase-induced acute pancreatitis. *Int J Haematol.* 2017; 106:266-8.
3. Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Nakano E, Kume K, Inui A, Shimizu T, Takeyama Y, Nio M, Shimosegawa T. Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol.* 2018;53: 152-60.
4. Rosendahl J, Kirsten H, Hegyi E, Kovacs P, Weiss FU, Laumen H, Lichtner P, Ruffert C, Chen J-M, Masson E, Beer S, Zimmer C, Seltsam

K, Algül H, Bühler F, Bruno MJ, Bugert P, Burkhardt R, Cavestro GM, Cichoż-Lach H, Farré A, Frank J, Gambaro G, Gimpfl S, Grallert H, Griesmann H, Grützmann R, Hellerbrand C, Hegyi P, Hollenbach M, Iordache S, Jurkowska G, Keim V, Kiefer F, Krug S, Landt O, Milena Di Leo M, Lerch MM, Lévy P, Löffler M, Löhr M, Ludwig M, Milan Macek M Jr., Malats N, Malecka-Panas E, Giovanni Malerba G, Mann K, Mayerle J, Sonja Mohr S, te Morsche RHM, Motyka M, Mueller S, Müller T, Nöthen MM, Pedrazzoli S, Pereira SP, Peters A, Pfützer R, Real FX, Rebours V, Ridinger M, Rietschel M, Rösmann E, Saftoiu A, Schneider A, Schulz H-U, Soranzo N, Soyka M, Simon P, Skipworth J, Stickel F, Strauch K, Stumvoll M, Testoni PA, Tönjes A, Werner L, Jens Werner J, Wodarz N, Ziegler M, Masamune A, Mössner J, Férec C, Michl P, Drenth JPH, Witt H, Scholz M, Sahin-Tóth M. Genome-wide association study identifies inversion in the CTRB1-CTRB2 locus to modify risk for alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 2017, doi:

10.1136/gutjnl-2017-314454.

2. 著書

1. 正宗 淳. 膵疾患の疫学 慢性膵炎. 下瀬川 徹, 編. 新膵臓病学. 110-112, 2017.
2. 正宗 淳. 遺伝子検査 膵炎関連遺伝子. 下瀬川 徹, 編. 新膵臓病学. 160-161, 2017.
3. 正宗 淳. 膵疾患の臨床. 慢性膵炎. 下瀬川 徹, 編. 新膵臓病学. 331-339, 2017.
4. 正宗 淳. 遺伝性膵炎, 家族性膵炎. 下瀬川 徹, 編. 新膵臓病学. 438-441 2017.
5. 正宗 淳, 下瀬川 徹. 慢性膵炎. 1336 専門家による私の治療 2017-18 年版. 日本医事新報社. 489-491, 2017.

3. 学会発表

1. 中野 聡, 齋藤暢知, 箕輪 圭, 鈴木光幸, 櫻井由美子, 志田泰明, 佐々木美香, 鍵本聖一, 清水俊明. *PRSS1* 遺伝子 p.G208A 変異の小児期の特発性再発性・慢性膵炎への関与. 平成 29 年 4 月 14-16 日: 第 120 回日本小児科学会学術集会 (東京)
2. 箕輪 圭, 平井沙依子, 中野 聡, 齋藤暢知, 鈴木光幸, 清水俊明. 膵炎発作のコントロールが良好であるにも関わらず膵石灰化の進行を呈した *SPINK1* 遺伝子変異に伴う慢性膵炎の 1 例. 平成 29 年 10 月 20-22 日: 第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (福岡)
3. 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. 本邦の特発性膵炎患児における *CFTR* 遺伝子バリエーション. 平成 29 年 11 月 15-18 日: 日本人類遺伝学会 第 62 回大会 (神戸)
4. Masamune A. Using genetics to identify novel therapeutic targets in pancreatitis. 2017 annual meeting of American Pancreatic Association. 2017 年 11 月 8 日-11 日-San Diego, USA

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

先天性胆道拡張症

研究分担者 安藤 久實 愛知県心身障害者コロニー 非常勤研究員
(順不同) 島田 光生 徳島大学消化器・移植外科 教授
神澤 輝実 東京都立駒込病院 副院長
濱田 吉則 関西医科大学 名誉教授
田口 智章 九州大学小児外科 教授
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

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26~27年)において小児のCBDの定義と診断基準を策定し、診断・治療ガイドライン(CPG)も作成し、研究報告書に記載した。

本研究では、具体的に1.先天性胆道拡張症の診療ガイドラインの普及、(診療ガイドラインの全文を英語化する、診療ガイドラインのダイジェスト版を雑誌に投稿する、診療ガイドラインをMindsホームページでの公開を目指し審査に提出する、診療ガイドラインは、2名の外部評価を受ける)2.先天性胆道拡張症の重症度分類を策定する、3.先天性胆道拡張症の小児期発症例での成人期状況調査の3つの目標を立てた。

平成28年度の成果としては、先天性胆道拡張症の診療ガイドラインの普及に関して、ガイドラインの全文を英文化して、J Hepatobiliary Pancreat Sciに投稿して2017年24号に採用され、出版された。また、ダイジェスト版が日本消化器病学会雑誌の2016年12号に掲載された。また、ガイドラインの全文をMindsホームページの審査に提出した。次に重症度分類については、CBDの指定難病登録の落選を受けて、試案を作成した。

平成29年度の成果としては、研究分担者で重症度分類の試案を策定し、合流異常研究会の世話人の評価を受けて、さらに学会発表を経て、CBD重症度分類として確定させた。そして、合流異常研究会の登録症例(追跡症例)で重症度2以上の実態調査も行き、これらの結果を踏まえ平成29年7月に第4次の難病指定申請を行った。今後は、合流異常研究会の登録施設で、重症度2以上の割合のアンケート調査等を予定しており、成人期の実態調査を進める予定である。

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26~27年)において小児のCBDの定義と診断基準を策定し、診断・治療ガイドライン(CPG)も作成し、研究報告書に記載した。

B. 研究計画

本研究では、具体的に1.先天性胆道拡張症の診療ガイドラインの普及、(診療ガイドラインの全文を英語化する、診療ガイドラインのダイジェスト版を雑誌に投稿する、診療ガイドラインをMindsホームページでの公開を目指し審査に提出する、診療ガイドラインは、2名の外部評価を受ける)2.先天性胆道拡張症の重症度分類を策定する、3.先天性胆道拡張症の小児期発症例での成人期状況調査の3つの目標を立てた。

C. 研究結果

(1) 先天性胆道拡張症の診療ガイドラインの普及

(a) CBDガイドラインの英文化

「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」(平成26~27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。

(b) ダイジェスト版を雑誌に投稿

ガイドラインをダイジェスト版としてまとめ直して、日本消化器病学会雑誌と胆と膵(資料2)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、特に厚労省の指定難病取得においては、必要な項目である。

研究分担者で検討し、胆道閉鎖症の重症度分類も参考にCBDの重症度分類の試案を策定し、合流異常研究会の世話人の評価を受けて、さらに学会発表を経て、CBD重症度分類として確定させた(資料1)。

重症度分類では、原則、拡張胆管切除手術(以下、手術等)を受けた術後患者を対象とし、軽快者、重症度1~3に分類し、重症度2以上を指定難病の対象とした。重症度判定項目は、肝機能障害の評価、胆道感染、急性膵炎、膵石または肝内結石、身体活動制限(PS)の5項目で評価した。そして重症度判定では、重症度判定項目の中で最も重症度の重い項目を該当重症度とした。

(3) 先天性胆道拡張症の小児期発症例での成人期状況調査

難病指定において、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。

重症度2以上のCBD実態調査として合流異常研究会の登録施設(148施設)に簡易のアンケート調査を行い、25施設から回答があり、癌を除くCBD手術症例973例のうち重症度2以上の症例は37例(3.8%)であった。

さらに合流異常事務局で合流異常症例を約2800例登録しており、2012年に登録症例の追跡調査施行(988例登録)を行った。これらのデータを解析

したところ、重症度2以上の症例は131例(13.3%)あった。

今後、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26～27年)において小児のCBDの定義と診断基準が策定され、診断・治療ガイドライン(CPG)も作成されたことを受け、さらに研究を進展させ、CBDガイドラインの普及と指定難病取得に向けて重症度分類の策定と小児期発症患者の成人期での予後調査を目的として研究を行った。

今回、初めてCBDの重症度分類が策定された。胆道閉鎖症と違い、CBDの場合にはほとんど症例は、肝外胆管切除の手術により、軽快し、さらなる治療は必要なくなるが、少数ながら長期にわたり合併症のために治療が必要な症例もあり、これらの症例を評価するためにも重症度分類は重要で、さらには、そのような患者がCBDの術後にどれくらい存在するかの実態調査も必要と思われた。

CBDは小児期発症で、療養期間は成人発症疾患に比べ著しく長期化する。すなわちわが国の医療体制に存在する移行期医療の問題にも直面する。長期的視野に立った診断・治療ガイドライン作成と、希少疾患の診断治療の標準化と拠点化を図ることにより、「厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会からの難病対策の改革について(提言)」にある小児から成人へと切れ目のない医療支援の提供が可能となると思われる。

E. 結論

本研究は、CBDガイドラインの普及と指定難病取得に向けて重症度分類の策定と小児期発症患者の成人期での予後調査を目的としており、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

(3) 石橋広樹、島田光生、森根裕二、

矢田圭吾、森 大樹：先天性胆道拡張症の診療ガイドライン(簡易版).胆と膵：38(4), 329-337, 2017

2. 学会発表：

石橋広樹、森根裕二、島田光生、安藤久實

先天性胆道拡張症の重症度分類(案)-指定難病取得に向けた取り組み-、第40回日本膵・胆管合流異常研究会(福岡)、2017年9月

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

先天性胆道拡張症の重症度分類

重症度分類

1. 軽快者 : 手術等により先天性胆道拡張症に起因する症状・所見がなくなり、新たな治療を必要としない状態
2. 重症度1 : 手術等の治療を受けたが、先天性胆道拡張症に起因する症状・所見があり更なる治療を必要とするものの、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態
3. 重症度2 : 手術等の治療を受けたが、先天性胆道拡張症に起因する症状・所見による身体活動の制限や介護を必要とする状態のため、直近1年間で1回の入院治療を必要とする状態
4. 重症度3 : 手術等の治療を受けたが、先天性胆道拡張症に起因する症状・所見による身体活動の制限や介護を必要とする状態のため、直近1年間で2回以上の入院治療を必要とする状態、または、生命に危険が及んでいる状態

重症度2以上を指定難病の対象とする。なお、原則、拡張胆管切除手術（以下、手術等）を受けた術後患者を対象とする。

<重症度判定項目>

1. 肝機能障害の評価
2. 胆道感染
3. 急性膵炎
4. 膵石または肝内結石
5. 身体活動制限 Performance status

<重症度判定 >

因子/重症度	軽快者	重症度1	重症度2	重症度3
肝機能障害	－	1+	2+	3+
胆道感染	－	1+	2+	3+
急性膵炎	－	1+	2+	3+
膵石または肝内結石	－	1+	2+	3+
身体活動制限	－	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。)

＜重症度判定項目＞

1. 肝機能障害の評価

- 1) 血液データ
 1 + : 血中ALT、AST、γ-GTP値のうち2項目以上で100単位以上が認められるもの
- 2) Child-Pugh スコア
 2 + : 7~9点
 3 + : 10点以上

Child-Pughスコア

項目	ポイント	1点	2点	3点
脳症		ない	軽度	ときどき昏睡
腹水		ない	少量	中等量
血清ビリルビン値(mg/dl)		2.0未満	2.0~3.0	3.0超
血清アルブミン値(g/dl)		3.5超	2.8~3.5	2.8未満
プロトロンビン活性値(%)		70超	40~70	40未満

2. 胆道感染

定義：急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン2013に準ずる

重症度

- 1 + : 過去1年以内に胆管炎を発症したが、入院治療は必要でないもの
 2 + : 過去1年以内に胆管炎を1回発症し、入院治療を必要としたもの
 3 + : 過去1年以内に胆管炎を2回以上発症し、入院治療を必要としたもの、あるいは重症敗血症を合併した場合

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: 胆汁酸増大所見		
確定 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: 血液CPT値の上昇, 他の炎症を示唆する所見		
B-2	血清ALP, γ-GTP (GGT), AST&ALTの上昇		
ALP	alkaline phosphatase, γ-GTP (GGT): γ-glutamyltransferase		
AST	aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase		
採値			
A-1	発熱		BT>38°C
A-2	炎症所見	WBC (×1,000/μl)	4.0 or >10
		CRP (mg/dl)	>1
B-1	黄疸		T-Bil >2 (mg/dl)
B-2	肝機能検査異常	ALP (IU)	1.5 × STD
		γ-GTP (IU)	1.5 × STD
		AST (IU)	1.5 × STD
		ALT (IU)	1.5 × STD

*STD (standard): 急性期の平均のデータ

3. 急性膵炎

定義：急性膵炎臨床診断基準（2008年改訂）による

重症度

- 1 + : 過去1年以内に急性膵炎を発症したが、入院治療は必要でないもの
 2 + : 過去1年以内に急性膵炎を1回発症し、入院治療を必要としたもの
 3 + : 過去1年以内に急性膵炎を2回以上発症し、入院治療を必要としたもの、あるいは重症急性膵炎を合併した場合

急性膵炎診断基準

- 1) 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。
- 2) 血中、または尿中に膵酵素の上昇がある。
- 3) 超音波、CTまたはMRIで膵に急性膵炎に伴う異常所見がある。

上記3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。ただし、慢性膵炎の急性発症は急性膵炎に含める。膵酵素は膵特異性の高いもの（膵アミラーゼ、リパーゼなど）を測定することが望ましい。

(厚生労働省：難治性膵疾患に関する調査研究班2008年より)

4. 臍石または肝内結石

定義：画像検査（超音波、CT、MRIなど）により確認されたもの

重症度

- 1 + : 画像検査で臍石または肝内結石を認めるが、それに起因する症状がないもの
 2 + : 画像検査で臍石または肝内結石を認め、それに起因する症状のため、過去1年以内に1回の入院治療を必要としたもの
 3 + : 画像検査で臍石または肝内結石を認め、それに起因する症状のため、過去1年以内に2回以上の入院治療を必要としたもの、あるいは重症急性膵炎または重症敗血症を合併するもの

5. 身体活動制限 Performance status

Grade	Performance Status
0	無症状で社会活動ができ、制限をうけることなく、発病前と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体的労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や産業はできる。例えば軽い家事、事務など。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。
3	身の回りがある程度はできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

重症度

- 1 + : PS 1
 2 + : PS 2 or PS 3
 3 + : PS 4

先天性胆道拡張症の最前線

先天性胆道拡張症の診療ガイドライン (簡易版)

石橋 広樹¹⁾・島田 光生¹⁾・森根 裕二¹⁾・矢田 圭吾¹⁾・森 大樹¹⁾

要約:先天性胆道拡張症 (congenital biliary dilatation: CBD) は, 総胆管を含む肝外胆管が限局性に拡張する先天性の形成異常で, 膵・胆管合流異常を合併し, 胆汁と膵液の流出障害や相互逆流, 胆道癌など肝, 胆道および膵にさまざまな病態を引き起こす疾患であるが, 診療ガイドラインはいまだ策定されていなかった。今回, 新たに CBD 診療ガイドラインを作成することとなり, 膵・胆管合流異常診療ガイドラインから, 抜粋, 一部改変し, Clinical Question 作成, 引用文献のレベル分類, ステートメントの推奨度決定を行い, 科学的根拠に基づいた CBD 診療ガイドラインを作成した。CBD に対して病態から診断, 治療まで網羅し, はじめてまとめられた診療ガイドラインを紹介, 概説する。

Key words: 先天性胆道拡張症, 膵・胆管合流異常, 総胆管嚢腫, 先天異常

はじめに

2014年, 厚生労働科学研究費補助金 (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」(仁尾班)において CBD の診療ガイドラインを作成することとなった。本研究で, CBD の定義と診断基準を策定し, Minds2014 に沿った科学的根拠に基づいた診療ガイドラインの作成を最終目標とした。診療ガイドライン作成に関しては, 2012年に出版された膵・胆管合流異常診療ガイドライン¹⁾から, 抜粋, 一部改変して Clinical Question (CQ) を作成した。最終的に I. 診断基準, 分類, 病態 (3CQs), II. 症状, 検査所見 (6CQs), III. 膵・胆道合併症 (3CQs), IV. 治療, 予後 (8CQs) の計 20 個の CQ を作成した。その後, GRADE システムで用いられているシステムティックレビューの方法を用いて評価し, 引用文献のレベル分類, ステートメントの推奨度決定を行い, 最

終的に CBD の定義・診断基準を含めた科学的根拠に基づいた診療ガイドラインの作成を行った。

本稿では, CBD に対して病態から診断, 治療まで網羅し, はじめてまとめられた診療ガイドラインを紹介し, 簡易版として概説する。なお, このガイドラインの全文は, 仁尾班の総合研究報告書にすでに記載しており, ダイジェスト版²⁾も日本消化器病学会雑誌に掲載され, さらに英文化された CBD 診療ガイドライン³⁾も Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences に掲載されていることを追記する。なお, CBD の診断基準は, 本特集の他稿で述べられているので, ここでは割愛する。

I. ガイドライン作成法

膵・胆管合流異常診療ガイドラインで検索された文献に加え, インターネットを用い PubMed, 医学中央雑誌で新たに 2015 年まで文献検索を追加し, 各 CQ ごとに採用した引用文献を研究デザイン別に分類し表記した。評価開始時のエビデンスの質を高・中・低と分けた。次に各 CQ が含む重要なアウトカムを提示し, このアウトカムに関連する論文を研究デザインでグループ分けし, GRADE システムで用いられているシステムティックレビューの方法を用いて評価し, エビデンス総体のエビデンスの強さを決定し, レベル A

Japanese Clinical Practice Guidelines for Congenital Biliary Dilatation

Hiroki Ishibashi et al

1) 徳島大学消化器・移植外科, 日本膵・胆管合流異常研究会事務局 (徳島市蔵本町 3-18-15)

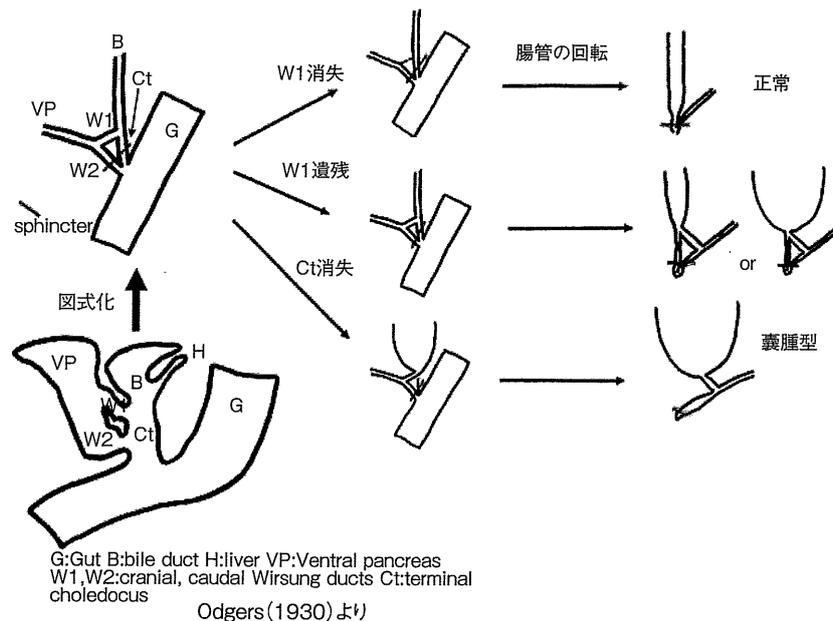


図1 先天性胆道拡張症の発生に関する説（文献1より引用）

（強），レベルB（中），レベルC（弱），レベルD（とても弱い）に分けて表記した。

各CQのエビデンスレベルの結果をもとに，推奨度を決定した。推奨の強さ「1」では「実施することを推奨する」と表記し，推奨の強さ「2」では「実施することを提案する」と表記した。なお，診断，治療に関係しないCQでは推奨度は付けず，エビデンスレベルのみを記載した。コンセンサス形成方法は，基本的にDelphi法を用い，8名の委員の70%以上の賛成をもって決定した。1回目で結論が集約できないときには，各結果を公表して2回，3回と投票を繰り返した。

II. CBD 診療ガイドライン（簡易版）

<診断基準，分類，病態>

CQ-I-1 先天性胆道拡張症の発生機序は？

- 先天性胆道拡張症の発生機序は解明されていないが，膵・胆管合流異常の発生と密接に関連している。
- 膵・胆管合流異常の発生機序は，胎生4週頃までに起こる2葉の腹側膵原基から形成される腹側膵の形成異常とする説が有力である。
- 胆道拡張は原腸の内腔形成機序に関連しているとする説が有力である。

<解説>

胆道系は，前腸より生じる肝憩室から肝臓とともに発生し，肝憩室自体は総胆管，胆嚢管，胆嚢となる⁴⁾。膵・胆管合流異常は，胎生4週頃までに起こる2葉の腹側膵原基から形成される腹側膵の形成異常によって

生じると理解される⁵⁾。腹側膵原基の形成異常により同部位の総胆管末端が閉塞すれば胆道拡張を伴う膵・胆管合流異常，すなわち先天性胆道拡張症が生じ，尾側腹側膵原基の形成不全が起こると胆道拡張を伴わない膵・胆管合流異常，すなわち胆管非拡張型膵・胆管合流異常が生じる¹⁾（図1）。

原腸，とくに肝憩室を含む前腸の内腔は，上皮の増殖により一度閉塞するが，その後内腔を閉塞した上皮が空洞化することによって再開通し，腸管内腔が形成される。胆管下部の空洞化がなされなかった場合（胆管の離断型閉塞）に先天性胆道拡張症となり，空洞化の障害が軽度の場合は胆管拡張の程度の少ない膵・胆管合流異常となり，空洞化に異常がなかった場合は胆管非拡張型膵・胆管合流異常となるという考えもある⁶⁾。

CQ-I-2 先天性胆道拡張症の発生頻度に，性別や地域で差があるのか？

- 男女比は約1:3で若年女性に多くみられる（レベルC）。
- 欧米に比べ東洋人に多いとされている（レベルD）。

<解説>

全国集計結果によると，男性に比べ約3倍女性に優位に発症し，とくに20代までの若年女性に多い⁷⁾。正確な人種別での発生頻度は不明であるが，日本，中国，韓国からの報告が多く，欧米に比べ東洋人に発生頻度が高い⁸⁾。本邦では約1,000人に1人⁹⁾，韓国では先天性胆道拡張症は約0.3%，膵・胆管合流異常は約4.1%の頻度¹⁰⁾，欧米では出生200万に1人から5万～15万人に1人ぐらゐの頻度^{11~13)}との報告もある。

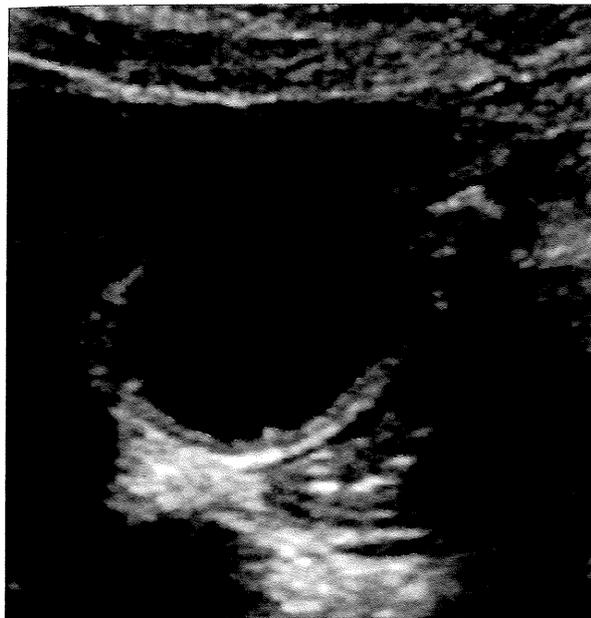


図 2 先天性胆道拡張症の腹部 US 所見
胆嚢壁内層が肥厚している。

CQ-I-3 先天性胆道拡張症における膵液胆道，胆汁膵管逆流現象とは？

- 膵・胆管合流異常においては乳頭部括約筋の作用が合流部に及ばないために膵液と胆汁の相互逆流を生じる（レベル B）。
- 膵液の胆道内逆流は胆汁中の膵酵素が異常高値を示すことから明らかであり，胆道癌の発生原因の可能性もある（レベル B）。
- 胆汁の膵管内逆流も生じていることは明らかであるが，膵炎などへの関与に関してはさらなる検討が必要である（レベル D）。

<解説>

膵・胆管合流異常においては，膵管と胆管は乳頭部括約筋の作用の及ばない部位で合流することにより，膵液と胆汁は相互に逆流することが可能となる。通常，膵管内圧は胆管内圧より高いことから¹⁴⁾，膵液の胆道内逆流が生じることに議論の余地はない。

一方，胆汁の膵管内逆流に関する報告は少なく，どのような条件下で圧勾配に逆らって逆流が生じるのかは明確ではない。

<症状，検査所見>

CQ-II-1 先天性胆道拡張症にはどのような臨床症状があるか？

- 主な症状は腹痛，嘔吐，黄疸，発熱などである（レベル B）。
- 先天性胆道拡張症の症状は腹痛，黄疸，腹部腫瘤が三主徴といわれてきたが，すべて揃うのは少な



図 3 先天性胆道拡張症の MRCP 像

い（レベル D）。

<解説>

先天性胆道拡張症の 86.1% に症状がみられ，主なものは腹痛（78%），嘔吐（36%），黄疸（22%），発熱（22%）であった¹⁵⁾。腹痛，黄疸，腹部腫瘤が三主徴といわれてきたが，すべて揃うのは 20～30% 程度¹⁶⁾ から 0%¹⁷⁾ までさまざまである。

CQ-II-2 先天性胆道拡張症で行うべき血液検査は？

- 無症状時には多くの場合，血液検査に異常はなく，有症状時には，血中アミラーゼ，直接型ビリルビン，胆道系酵素などを測定することを推奨する（推奨度 1，レベル C）。

<解説>

先天性胆道拡張症では，膵・胆管合流異常と胆道系の合併病変（結石，狭窄など）や，食事や脱水などによる胆汁，膵液の動的変化や質的变化によって一時的に症状が発生する。症状が治まると異常であった検査値も正常化する。

CQ-II-3 先天性胆道拡張症のスクリーニングに US は有用か？

- US は総胆管・肝内胆管の拡張や胆嚢壁内側の肥厚を描出し，先天性胆道拡張症の診断の契機となる。先天性胆道拡張症のスクリーニングに有用であり，実施することを推奨する（推奨度 1，レベル B）。

<解説>

先天性胆道拡張症の診断において US は簡便で非侵襲的な画像診断であり，スクリーニング法として重要かつ有用である。臨床的に黄疸を認めない症例において US を施行した際，著しい胆管拡張の所見を認めた

場合は、先天性胆道拡張症が疑われるので、MRCP、EUSやERCPなどを用いて膵・胆管合流異常の有無を検索する必要がある¹⁸⁻²¹⁾。USでは、膵・胆管合流異常は描出できないが、合併する膵・胆管合流異常の影響で、胆嚢壁の肥厚を認めることが多い(図2)。

CQ-II-4 先天性胆道拡張症の診断にMRCPは有用か？

●MRCPは、肝内・外胆管の拡張像を含めた胆道系全体の描出や膵・胆管合流異常を描出可能で診断に有用であり、とくに小児においては非侵襲的検査であり、実施することを推奨する(推奨度1, レベルB)。

●ただし乳幼児や共通管が短い例では、診断が困難な場合がある。

<解説>

MRCPは、先天性胆道拡張症の診断において、ERCPより肝内・外胆管の拡張像を含めた胆道系全体の描出に優れている。とくに小児においては非侵襲的検査でもあり、先天性胆道拡張症が疑われる症例においては、まず実施すべき検査と考えられるが、乳幼児や共通管が短い例では、診断が困難な場合があるので注意が必要である。

先天性胆道拡張症に対するMRCPの正診率は38~100%²²⁻²⁶⁾と報告され、小児における膵・胆管合流異常の描出率は40~80%と報告されている^{23,25-27)}(図3)。

CQ-II-5 先天性胆道拡張症の診断にERCPは有用か？

●ERCPは、肝外胆管の拡張と膵・胆管合流異常の診断に有用であり、実施することを提案する(推奨度2, レベルB)。

●ただし小児例では、侵襲的検査であり他の画像所見と併せて慎重に適応を決定すべきである。

<解説>

MRCPやDIC-CTは、先天性胆道拡張症における拡張胆管や肝内胆管の描出に優れている²⁸⁾。一方、ERCPにより先天性胆道拡張症の胆道系の全貌を知るには、多量の造影剤の注入が必要であり、胆道内圧の急激な上昇による疼痛などを生じることが少なくない²⁹⁾。合併する膵・胆管合流異常の診断には、ERCPが有用である。

CQ-II-6 先天性胆道拡張症の出生前診断は可能か？

●出生前診断されている症例は増えているが、全例可能とまでは言えない(レベルC)。

<解説>

出生前診断される先天性胆道拡張症はIa型がほとんどのため、胎児超音波検査で肝下面の嚢胞性病変³⁰⁾

として描出される。現在、出生前診断される症例は増加傾向にある³⁰⁻³²⁾。在胎20週頃から胎児超音波検査での描出が可能となり³³⁾、早ければ在胎15週で見つけられる³¹⁾。

<膵胆道合併症>

CQ-III-1 先天性胆道拡張症に合併する胆道結石の頻度と特徴は？

●先天性胆道拡張症に胆道結石が合併する頻度は17.9%である(レベルC)。

●先天性胆道拡張症の胆道結石は、胆管結石が多い(レベルC)。

●先天性胆道拡張症の結石は、ビリルビン結石の割合が多い(レベルD)。

<解説>

先天性胆道拡張に胆道結石が合併する頻度は17.9%である¹⁵⁾。成人24.1%、小児9.0%に認められ、小児と比べて、成人に高頻度に認められる³⁴⁾。先天性胆道拡張症において、胆嚢結石12.7%、総胆管結石65.8%、肝内結石21.5%の割合で発生することが報告されている³⁵⁾。先天性胆道拡張症ではコレステロール結石16.7%、混合石25%、ビリルビン結石58.3%であり、ビリルビン結石の割合が多い³⁶⁾。

CQ-III-2 先天性胆道拡張症に合併する急性膵炎の頻度とは？

●先天性胆道拡張症に合併する急性膵炎の頻度は、成人で10.5~56%、小児で23%の報告がある(レベルC)。

<解説>

先天性胆道拡張症に合併する急性膵炎の頻度は、成人で10.5~56%^{37,38)}、小児で23%³⁹⁾の報告がある。先天性胆道拡張症に合併する急性膵炎の発症機序は、膵・胆管合流異常との関連が指摘されており⁴⁰⁾、膵・胆管合流異常症例に合併する急性膵炎の頻度は、成人で約9%であり、小児で約28~43.6%である¹⁾。

CQ-III-3 先天性胆道拡張症の胆道癌合併率とその特徴は？

●小児(15歳以下)における胆道癌合併頻度は不明であるが、先天性胆道拡張症における胆管癌が7例、胆嚢癌が1例報告されている(レベルC)。

●成人先天性胆道拡張症における胆道癌合併頻度は、21.6%と非常に高率で、局在の割合は胆嚢癌62.3%、胆管癌32.1%である(レベルC)。

●成人における胆道癌発生の好発年齢は50~65歳で、通常の癌発症年齢よりも15~20歳程度若年である(レベルD)。

表 1 小児（15歳以下）における膵・胆管合流異常の癌合併例

No.	著者	発表年	年齢・性別	胆道拡張	局在
1	Nakasako	1982	14/M	+	胆管
2	Oyama	1985	10/F	+	胆嚢
3	Iwai	1990	12/F	+	胆管
4	Kuriyama	1997	15/F	+	胆管
5	Yamashita	1998	15/F	-	胆嚢
6	Ueda	2000	13/F	+	胆管
7	Tanaka	2006	11/M	+	胆管
8	Nakamura	2008	15/F	+	胆管
9	Saikusa	2009	3/M	+	胆管

<解説>

本邦で15歳以下の小児例における胆道癌合併は9例（胆管癌7例，胆嚢癌2例）報告されるのみで，先天性胆道拡張症は8例である（表1）⁴¹⁻⁴⁹。先天性胆道拡張症における癌合併の局在は胆管癌7例，胆嚢癌1例である。

また，胆道癌発生率は，全国集計報告（n=2,561）によると，成人先天性胆道拡張症例の検討において21.6%に認められている⁵⁰。その局在の割合は胆嚢癌62.3%，胆管癌32.1%，胆嚢+胆管癌4.7%と胆嚢癌の合併がもっとも高率である⁵⁰。

<治療，予後>

CQ-IV-1 先天性胆道拡張症の手術時期はいつ頃がよいか？

- 手術時期の明確なエビデンスはないが，先天性胆道拡張症は胆道癌の発生源であり，若年での癌発症例もあるため，診断確定後は早期手術の実施を提案する（推奨度2，レベルC）。
- 新生児や乳児では，有症状例は可及的早期に，無症状例は肝機能などを慎重に観察し，3~6ヵ月頃まで待機して手術を行うことを提案する（推奨度2，レベルC）。

<解説>

新生児や乳児症例は出生前診断例を含めて，黄疸，肝機能障害などの症状の推移を慎重に見極めて手術時期を決定しなければならない。新生児・乳児例では急激に肝不全が進行⁵¹したり，頭蓋内出血⁵²⁻⁵⁴を生じたり，組織学的に肝線維化，肝硬変を認める^{54,55}こともあり，有症状例は可及的早期の手術が推奨される。また，無症状例は胆管系が細く，縫合不全や吻合部狭窄のリスクを回避するため3~6ヵ月頃まで待機する⁵⁶⁻⁵⁸という意見が多い。

CQ-IV-2 蛋白栓の処理はどうしたらよいか？

- 狭小部や共通管で蛋白栓の嵌頓が持続する場合は，症状の悪化や遷延を認めるため（最重症で胆

道穿孔），胆道ドレナージないし緊急手術の実施を提案する（推奨度2，レベルC）。

- 蛋白栓は一般に脆弱であり，根治手術までに半数の症例で自然消失し，手術時まで残存する蛋白栓は，狭小部からのチューブによる洗浄やスプーンによる摘出で大半が除去できる（レベルC）。
- 分流手術時に膵内胆管を完全に切除すれば，蛋白栓は再形成されない（レベルC）。

<解説>

先天性胆道拡張症の腹痛・嘔吐・黄疸・高アミラーゼ血症などの症状は，共通管や狭小部の閉塞による膵胆道系内圧の上昇により生じる。閉塞の原因はほとんどが蛋白栓であり，まれに脂肪酸カルシウム石で生じる^{59,60}。高アミラーゼ血症があっても真の膵炎であることはまれで，大半が逆流したアミラーゼが内圧上昇による cholangio-venous reflux で胆汁から血中に出たものと考えられる⁶¹。蛋白栓は lithostathine でできている。蛋白栓が強固で共通管や狭小部での嵌頓が持続すると，症状が悪化ないし遷延する。この場合，胆道ドレナージか緊急手術が必要となる⁶⁰。

CQ-IV-3 先天性胆道拡張症の手術法は？

Q1 先天性胆道拡張症でもっとも推奨される手術法は何か？

- 胆道癌の合併頻度が高く，胆嚢を含めた肝外胆管切除の実施を推奨する（推奨度1，レベルB）。
- 嚢胞-消化管吻合（内瘻術）は禁忌であり，実施しないことを推奨する（推奨度1，レベルB）。

Q2 膵内胆管はどこまで切除するのが適切か？

- 膵内胆管を可能な限り残さないように膵管合流部近くまで切除することを推奨する（推奨度1，レベルB）。

Q3 拡張部が肝内胆管におよぶ場合，どこまで切除するのが適切か？

- 統一した見解はない。肝切除の報告もあるが，小児では過大侵襲との考えもある（レベルD）。

<解説>

先天性胆道拡張症において、胆道癌は拡張胆管と胆嚢に高率に発生し⁶²⁾、このことから発癌母地である胆嚢を含めた肝外胆管切除および胆道再建が標準術式とされている^{63,64)}。内瘻術(嚢胞・消化管吻合)は、術後に胆管炎や発癌リスクをさらに高めることから禁忌とされている^{64,65)}。

手術後に膵内遺残胆管からの発癌、膵炎、膵石などの発生が報告^{66,67)}されている。このことからできる限り膵内胆管を残さないよう総胆管下部を膵管合流部近くまで追求し切除する必要があるとされている⁶⁸⁾。

CQ-IV-4 肝門部・肝内胆管の狭窄はどう対処したらよいか?

Q1 肝門部・肝内胆管の狭窄に対する対処は初回手術時に必要か?

- 肝外胆道切除後の肝内結石の原因となることがあるため、肝外胆道切除時に対処することを推奨する(推奨度1, レベルC)。

Q2 胆管狭窄に対する適切な対処法は?

- 胆管狭窄の解除法として、総肝管の内側から切除・形成する方法と、狭窄を越えて胆管側壁を開き、吻合する方法の実施を提案する(推奨度2, レベルC)。

Q3 肝門部から到達できない狭窄に対する適切な対処法は?

- 一定の見解はない。肝切除を加えることで肝内胆管の嚢胞状拡張や狭窄が解除できる場合には肝切除が考慮されるが、小児では過大侵襲とも考えられている(レベルC)。

<解説>

肝外胆管切除後の胆管炎や肝内結石は、吻合部狭窄、肝内胆管拡張、胆管狭窄が主な原因と考えられている⁶⁹⁾。先天性胆道拡張症では肝門部・肝内胆管に狭窄を認めることが多く80%にみられるとの報告⁷⁰⁾もある。胆管狭窄には膜様狭窄と索状狭窄があり、狭窄は肝門部近くに多く肝外胆管切除後の胆管炎や肝内結石の原因になることから、初回手術時に狭窄部を切除または形成することが推奨されている⁷⁰⁾。

CQ-IV-5 先天性胆道拡張症における胆道再建の方法は?

Q1 推奨される胆道再建法は何か?

- 胆道再建に用いる腸管は空腸と十二指腸に大別でき、再建法として本邦では原則として、Roux-en-Y 肝管空腸吻合の実施を推奨する(推奨度1, レベルB)。

Q2 再建法として肝管空腸吻合と肝管十二指腸吻合

はどちらがよいか?

- Roux-en-Y 肝管空腸吻合は肝管十二指腸吻合に比べて逆流性胃炎が予防できる術式であるが、どちらが優れているか統一した見解はない(レベルB)。

<解説>

胆道再建に用いる腸管は、空腸と十二指腸に大別でき、その代表的な再建法はRoux-en-Y 肝管空腸吻合と肝管十二指腸吻合である。十二指腸吻合は空腸吻合に比して、胆汁流出路が生理的、吻合が1カ所でsimpleなことより術後腸閉塞が少ないなど利点もあるが^{71,72)}、十二指腸内容の胆道への逆流による合併症が懸念され、Roux-en-Y 肝管空腸吻合がもっとも多く行われている。また十二指腸吻合では胆汁の胃内逆流による胃炎が報告⁷³⁻⁷⁵⁾されている。しかし十二指腸吻合に発癌が多いとのエビデンスはない。

ただ、腹腔鏡手術の普及により、海外では手技的な理由で肝管十二指腸吻合が選択されることが多いが、本邦では大多数の施設でRoux-en-Y 肝管空腸吻合が選択されている事実より、原則的にはRoux-en-Y 肝管空腸吻合の実施を推奨する。

CQ-IV-6 胆道穿孔を伴った例に対する適切な治療は?

- 一時的に外胆道瘻造設術を行い、状態が安定した後、肝外胆道切除を実施することを提案する(推奨度2, レベルC)。

<解説>

胆道穿孔の成因に関しては、膵・胆管合流異常が重要な役割を果たしている⁷⁶⁾。しかし、胆道穿孔の明確な機序は不明で、その治療に対する標準術式は確定していない。一般的には、緊急で一次的に外胆道瘻造設術を行い、状態が安定した後、胆道造影を施行して形態診断をする。その後二次的に肝外胆道切除を行うことが安全と考える意見が多い⁷⁷⁾。

CQ-IV-7 術後早期と晩期合併症にはどのようなものがあり、その頻度は?

- 術後早期合併症には、縫合不全、剝離面からの出血、急性膵炎、膵液瘻、消化管出血、イレウスがある。その多くは手術操作を原因とするもので頻度は高くない(レベルC)。
- 術後晩期合併症には、胆管炎や肝内結石、遺残胆管癌、膵石、膵炎、イレウスなどがある。このなかでも重篤な合併症である肝内結石や遺残胆管癌は、術後数年から十数年の経過を経て発症することが多い(レベルC)。

<解説>

早期合併症には出血、膵液瘻、急性膵炎、消化管出

血, イレウスなどがあるが頻度は高くない。晩期合併症には胆管炎, 肝内結石, 膵石や膵炎などがあり, また胆道癌の発生例も報告されている。胆管炎や肝内結石は吻合部狭窄, 肝内胆管狭窄, 肝内胆管拡張の遺残による胆汁うっ滞が原因であることが多い⁶⁹⁾。

CQ-IV-8 分流手術後の胆管癌発生頻度は?

●先天性胆道拡張症の分流手術後の胆管癌発生頻度に関しては0.7~5.4%との報告がある(レベルC)。

<解説>

先天性胆道拡張症に対する分流手術後の胆管癌の発生については, Watanabeら⁷⁸⁾は0.7%, 竹下ら⁷⁹⁾は145例中2例(1.4%), 大塚ら⁸⁰⁾は65例中2例(3.1%)と報告し, さらに, Kobayashiら⁸¹⁾は56例中3例(5.4%)の発生率を報告するとともに分流手術により胆管癌発生の相対的危険度は低下しないとしている。しかし, いずれも症例数が少なく確定的な発生率に言及することは適切ではない。

おわりに

本邦ではじめて, 先天性胆道拡張症の定義と診断基準が確立し, 科学的根拠に基づきMinds2014に準拠した診断・治療ガイドラインが作成された。希少疾患である先天性胆道拡張症の診療においては, その症例の少なさゆえに診断や治療方針に難渋することも予想される。本稿では簡易版として紹介, 概説したが, 本ガイドラインが, 先天性胆道拡張症の病態の理解を深め, 患児, 家族, さらに医療従事者の日常診療に役立つことを祈念する。

参考文献

- 1) 日本膵・胆管合流異常研究会, 日本胆道学会: 膵・胆管合流異常診療ガイドライン. 医学図書出版, 2012.
- 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). 日消誌 113: 2004-2015, 2016.
- 3) Ishibashi H, Shimada M, Kamisawa T, et al.: Japanese clinical practice guidelines for congenital biliary dilatation. J Hepatobiliary Pancreat Sci 24: 1-16, 2017.
- 4) Odgers PNB: Some observations on the development of the ventral pancreas in man. J Anat 65: 1-7, 1930.
- 5) 大井 至, 大橋正樹: 膵・胆管合流異常の発生学的考察. 胆と膵 3: 463-476, 1982.
- 6) 安藤久實: 膵・胆管合流異常の発生機序について. 胆と膵 16: 723-728, 1995.
- 7) 日本膵胆道合流異常研究会: 膵・胆管合流異常症例登録. 膵・胆管合流異常その Consensus と Controversy, 船曳孝彦編, 409-425, 医学図書出版, 1997.

- 8) Yamaguchi M: Congenital choledochal cyst. Analysis of 1,433 patients in the Japanese literature. Am J Surg 140: 653-657, 1980.
- 9) Miyano T, Yamataka A: Choledochal cysts. Curr Opin Pediatr 9: 283-288, 1997.
- 10) Kim MH, Lim BC, Park HJ, et al.: A study on normal structures, variations, and anomalies of the Korean pancreaticobiliary ducts: cooperative multicenter study. Korean J Gastrointest Endosc 21: 624-632, 2000.
- 11) Olbourne NA: Choledochal cysts: a review of the cystic anomalies of the biliary tree. Ann R Coll Surg Engl 56: 26-32, 1975.
- 12) Howell CG, Templeton JM, Weiner S, et al.: Antenatal diagnosis and early surgery for choledochal cyst. J Pediatr Surg 18: 387-393, 1983.
- 13) Lenriot JP, Gigot JF, Ségol P, et al.: Bile duct cysts in adults: a multi-institutional retrospective study. French Associations for Surgical Research. Ann Surg 228: 159-166, 1998.
- 14) Tanaka M, Ikeda S, Kawakami K, et al.: The presence of a positive pressure gradient from pancreatic duct to choledochal cyst demonstrated by duodenoscopic microtransducer manometry: clue to pancreaticobiliary reflux. Endoscopy 14: 45-47, 1982.
- 15) Tashiro S, Imaizumi T, Ohkawa H, et al.: Pancreaticobiliary maljunction: retrospective and nationwide survey in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Surg 10: 345-351, 2003.
- 16) 安藤久實: 先天性胆道拡張症. 標準小児外科学 第6版, 伊藤泰雄, 高松英夫, 福澤正洋編, 232-235, 医学書院, 2012.
- 17) 高松英夫, 矢野常広, 野口啓幸, ほか: 胆道拡張症とその病態. 膵・胆管合流異常 その Consensus と Controversy, 船曳孝彦編, 96-100, 医学図書出版, 1997.
- 18) Sato M, Ishida H, Konno K, et al.: Choledochal cyst due to anomalous pancreatobiliary junction in the adult: sonographic findings. Abdom Imaging 26: 395-400, 2001.
- 19) 篠原 剛, 安藤久實: 膵・胆管合流異常 診断, 小児. 臨消内科 17: 1435-1443, 2002.
- 20) 朝倉 徹, 山極哲也, 下瀬川徹: 膵・胆管合流異常の拾い上げ診断, 超音波検診例の検討を中心に. 消画像 5: 197-203, 2003.
- 21) 松森友昭, 真口宏介, 高橋邦幸, ほか: 体外式および超音波内視鏡検査の役割. 小児外科 45: 643-646, 2013.
- 22) Sugiyama M, Atomi Y: Anomalous pancreaticobiliary junction without congenital choledochal cyst. Br J Surg 85: 911-916, 1998.
- 23) Hirohashi S, Hirohashi R, Uchida H, et al.: Pancreatitis: evaluation with MR cholangiopancreatography in children. Radiology 203: 411-415, 1997.
- 24) Sugiyama M, Baba M, Atomi Y, et al.: Diagnosis of anomalous pancreaticobiliary junction: value of mag-

- netic resonance cholangiopancreatography. *Surgery* **123** : 391-397, 1998.
- 25) Matos C, Nicaise N, Devière J, et al. : Choledochal cysts : comparison of findings at MR cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in eight patients. *Radiology* **209** : 443-448, 1998.
 - 26) Kim MJ, Han SJ, Yoon CS, et al. : Using MR cholangiopancreatography to reveal anomalous pancreaticobiliary ductal union in infants and children with choledochal cysts. *AJR Am J Roentgenol* **179** : 209-214, 2002.
 - 27) Irie H, Honda H, Jimi M, et al. : Value of MR cholangiopancreatography in evaluating choledochal cysts. *AJR Am J Roentgenol* **171** : 1381-1385, 1998.
 - 28) 齋藤 武, 照井慶太, 光永哲也, ほか : 膵・胆管合流異常の診断の最前線 : ERCP. *胆と膵* **35** : 883-887, 2014.
 - 29) 土岐文武, 西野隆義, 今泉俊秀, ほか : IV-A型先天性胆道拡張症の画像診断. *胆と膵* **20** : 555-561, 1999.
 - 30) 川島章子, 漆原直人, 福本弘二, ほか : 胎児診断された先天性胆道拡張症7例の治療経験—臨床的特徴と早期一期的根治手術—. *日小外会誌* **45** : 699-705, 2009.
 - 31) Lugo-Vicente HL : Prenatally diagnosed choledochal cysts : observation or early surgery? *J Pediatr Surg* **30** : 1288-1290, 1995.
 - 32) Redkar R, Davenport M, Howard ER : Antenatal diagnosis of congenital anomalies of the biliary tract. *J pediatr Surg* **33** : 700-704, 1998.
 - 33) Schroeder D, Smith L, Prain HC : Antenatal diagnosis of choledochal cyst at 15 weeks' gestation : etiologic implications and management. *J Pediatr Surg* **24** : 936-938, 1989.
 - 34) 森根裕二, 森 大樹, 宇都宮徹, ほか : 膵・胆管合流異常の特徴. *胆道* **25** : 133-140, 2011.
 - 35) Matsumoto Y, Fujii H, Itakura J, et al. : Pancreaticobiliary maljunction : pathophysiological and clinical aspects and the impact on biliary carcinogenesis. *Langenbecks Arch Surg* **388** : 122-131, 2003.
 - 36) 内村正幸 : 膵胆道合流異常と胆石症. *消化器病セミナー 27 膵胆管合流異常*, 古味信彦編, 105-116, へるす出版, 1987.
 - 37) Jesudason SR, Jesudason MR, Mukha RP, et al. : Management of adult choledochal cysts—a 15-year experience. *HPB (Oxford)* **8** : 299-305, 2006.
 - 38) Swisher SG, Cates JA, Hunt KK, et al. Pancreatitis associated with adult choledochal cysts. *Pancreas* **9** : 633-637, 1994.
 - 39) Lipsett PA, Pitt HA, Colombani PM, et al. : Choledochal cyst disease : a changing pattern of presentation. *Ann Surg* **220** : 644-652, 1994.
 - 40) 小倉嘉文, 高橋幸二, 川原田嘉文, ほか : 膵炎合併. 膵・胆管合流異常 その Consensus と Controversy, 船曳孝彦編, 194-218, 医学図書出版, 1997.
 - 41) 中迫利明, 高田忠敬, 佐藤裕一, ほか : 先天性胆管拡張症の最年少癌化例. *日消誌* **79** : 926-927, 1982.
 - 42) 大山 崇, 福田 茂, 近藤千博, ほか : 先天性胆管拡張症5例の検討—特に癌を合併した10才女児の症例について—. *日消外会誌* **18** : 534, 1985.
 - 43) Iwai N, Deguchi E, Yanagihara J, et al. : Cancer arising in a choledochal cyst in a 12-year-old girl. *J Pediatr Surg* **25** : 1261-1263, 1990.
 - 44) 栗山 裕, 川村健児, 榎本秀樹, ほか : 先天性胆道拡張症に胆管癌を合併した15歳女児例. *日小外会誌* **33** : 314-318, 1997.
 - 45) 山下晋矢, 葦沢龍人, 飯島位夫, ほか : 膵胆道合流異常に合併した若年者胆嚢癌の2例. *日小外会誌* **34** : 907-914, 1998.
 - 46) 上田順彦, 根塚英昭, 山本精一, ほか : 早期胆管癌を合併した13歳女児の先天性胆道拡張症合併膵胆管合流異常症の1例. *胆と膵* **21** : 593-597, 2000.
 - 47) Tanaka S, Kubota M, Yagi M, et al. : An 11-year-old male patient demonstrating cholangiocarcinoma associated with congenital biliary dilatation. *J Pediatr Surg* **41** : e15-e19, 2006.
 - 48) Nakamura H, Katayose Y, Rikiyama T, et al. : Advanced bile duct carcinoma in a 15-year-old patient with pancreaticobiliary maljunction and congenital biliary cystic disease. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **15** : 554-559, 2008.
 - 49) Saikusa N, Naito S, Inuma Y, et al. : Invasive cholangiocarcinoma identified in congenital biliary dilatation in a 3-year-old boy. *J Pediatr Surg* **44** : 2202-2205, 2009.
 - 50) 森根裕二, 島田光生, 久山寿子, ほか : 全国集計からみた先天性胆道拡張症, 膵・胆管合流異常の胆道癌発生率とその特徴. *胆と膵* **31** : 1293-1299, 2010.
 - 51) 文野誠久, 小野 滋, 嶋寺伸一, ほか : 膵胆管合流異常における発症年齢の臨床的意義. 第31回日本膵・胆管合流異常研究会プロシーディングス **31** : 48, 2008.
 - 52) 大島雅之, 能村正仁, 稲村幸雄, ほか : 頭蓋内出血を伴った乳児先天性胆道拡張症の1例. *日小外会誌* **43** : 42-47, 2007.
 - 53) 新山 新, 松藤 凡, 加治 健, ほか : 当科における乳児症例の治療経験. 第31回日本膵・胆管合流異常研究会プロシーディングス **31** : 49, 2008.
 - 54) 漆原直人, 川島章子 : 先天性胆道拡張症の出生前診断ならびにその治療方針. *胆と膵* **29** : 889-893, 2008.
 - 55) 高橋由紀子, 松浦俊治, 佐伯 勇, ほか : 乳児期より肝機能障害を呈した先天性胆道拡張症の一例. 第31回日本膵・胆管合流異常研究会プロシーディングス **31** : 50-51, 2008.
 - 56) Okada T, Sasaki F, Ueki S, et al. : Postnatal management for prenatally diagnosed choledochal cysts. *J Pediatr Surg* **39** : 1055-1058, 2004.
 - 57) 野口伸一, 宗崎良太, 松尾 進, ほか : 胆道拡張症出生前診断6症例の治療経験. *小児外科* **36** : 462-465, 2004.

- 58) 長谷川利路, 奥山宏臣, 川原央好, ほか: 先天性胆道拡張症. 外科治療 95 : 673-677, 2006.
- 59) Kaneko K, Ono Y, Tainaka T, et al. : Fatty acid calcium stones in patients with pancreaticobiliary maljunction/choledochal cyst as another cause of obstructive symptoms besides protein plugs. J Pediatr Surg 43 : 564-567, 2008.
- 60) Kaneko K, Ando H, Ito T, et al. : Protein plugs cause symptoms in patients with choledochal cysts. Am J Gastroenterol 92 : 1018-1021, 1997.
- 61) Todani T, Urushihara N, Watanabe Y, et al. : Pseudopancreatitis in choledochal cyst in children : intraoperative study of amylase levels in the serum. J Pediatr Surg 25 : 303-306, 1990.
- 62) Todani T, Tabuchi K, Watanabe Y, et al. : Carcinoma arising in the wall of congenital bile duct cysts. Cancer 44 : 1134-1141, 1979.
- 63) Todani T, Watanabe Y, Narusue M, et al. : Congenital bile duct cysts : Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. Am J Surg 134 : 263-269, 1977.
- 64) Lilly JR : Total excision of choledochal cyst. Surg Gynecol Obstet 146 : 254-256, 1978.
- 65) Todani T, Watanabe Y, Toki A, et al. : Carcinoma related to choledochal cysts with internal drainage operations. Surg Gynecol Obstet 164 : 61-64, 1987.
- 66) Yoshikawa K, Yoshida K, Shirai Y, et al. : A case of carcinoma arising in the intrapancreatic terminal choledochus 12 years after primary excision of a giant choledochal cyst. Am J Gastroenterol 81 : 378-384, 1986.
- 67) Urushihara N, Fukumoto K, Fukuzawa H, et al. : Long-term outcomes after excision of choledochal cysts in a single institution : operative procedures and late complications. J Pediatr Surg 47 : 2169-2174, 2012.
- 68) Ando H, Kaneko K, Ito T, et al. : Complete excision of the intrapancreatic portion of choledochal cysts. J Am Coll Surg 183 : 317-321, 1996.
- 69) Todani T, Watanabe Y, Urushihara N, et al. : Biliary complications after excisional procedure for choledochal cyst. J Pediatr Surg 30 : 478-481, 1995.
- 70) Ando H, Ito T, Kaneko K, et al. : Congenital stenosis of the intrahepatic bile duct associated with choledochal cysts. J Am Coll Surg 181 : 426-430, 1995.
- 71) Todani T, Watanabe Y, Mizuguchi T, et al. : Hepaticoduodenostomy at the hepatic hilum after excision of choledochal cyst. Am J Surg 142 : 584-587, 1981.
- 72) 船曳孝彦, 菅谷 宏, 蓮見昭武, ほか: 端側型式による総胆管十二指腸吻合術の検討. 日消外会誌 13 : 997-1007, 1980.
- 73) Takada K, Hamada Y, Watanabe K, et al. : Duodenogastric reflux following biliary reconstruction after excision of choledochal cyst. Pediatr Surg Int 21 : 1-4, 2005.
- 74) Shimotakahara A, Yamataka A, Yanai T, et al. : Roux-en-Y hepaticojejunostomy or hepaticoduodenostomy for biliary reconstruction during the surgical treatment of choledochal cyst : which is better? Pediatr Surg Int 21 : 5-7, 2005.
- 75) Narayanan SK, Chen Y, Narasimhan KL, et al. : Hepaticoduodenostomy versus hepaticojejunostomy after resection of choledochal cyst : A systematic review and meta-analysis. J Pediatr Surg 48 : 2336-2342, 2013.
- 76) Ando K, Miyano T, Kohno S, et al. : Spontaneous perforation of choledochal cyst : a study of 13 cases. Eur J Pediatr Surg 8 : 23-25, 1998.
- 77) 鈴木孝明, 漆原直人, 福本弘二, ほか: 胆道穿孔をきたした先天性胆道拡張症7例の臨床的検討. 日小外会誌 46 : 941-945, 2010.
- 78) Watanabe Y, Toki A, Todani T : Bile duct cancer developed after cyst excision for choledochal cyst. J Hepatobiliary Pancreat Surg 6 : 207-212, 1999.
- 79) 竹下信啓, 太田岳洋, 新井田達雄, ほか: 先天性胆道拡張症に対する胆道再建はどうすべきか—各種胆道再建術式の検討—. 胆と膵 31 : 1301-1306, 2010.
- 80) 大塚英郎, 吉田 寛, 元井冬彦, ほか: 先天性胆道拡張症, 膵・胆管合流異常に対する術後の問題点—術後合併症からみた先天性胆道拡張症手術の問題点—. 胆と膵 31 : 1319-1323, 2010.
- 81) Kobayashi S, Asano T, Yamasaki M, et al. : Risk of bile duct carcinogenesis after excision of extrahepatic bile ducts in pancreaticobiliary maljunction. Surgery 126 : 939-944, 1999.

* * *

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

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

研究協力者

近藤 宏樹 近畿大学医学部奈良病院 小児科 講師

研究要旨

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(Progressive familial intrahepatic cholestasis ; PFIC)における成人の全国調査を行い、およその PFIC 患者数が明らかとなった。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とし、小児から成人へのトランジションを見据えた、PFIC の診療ガイドライン作成を進める。

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

に關与することが觀察されている。

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、肝組織病理像も觀察された(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、前回われわれは、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、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が、成人症例については未調査であったため、本研究の支援を受けて、一次アンケート調査を実施した。

B. 研究方法

まず第1回仁尾班会議の討議を受け、帝京大学・田中篤教授に依頼し、2017年8月に一次調査として日本肝臓学会役員・評議員、日本小児栄養消化器肝臓学会役員・運営委員、日本小児外科学会認定施設・教育関連施設、日本肝胆膵外科学会高度技能専門医修練施設、以上国内636施設に一次調査票を送付した。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受け、承認を得られた上で実施している。

C. 研究結果

9月には返送のない施設に催促状を送付、10月20日締め切り日まで532施設からご返答をいただき、回収率は83.6%と良好な結果だった。18歳以上症例の症例を診療している施設数は、PFIC 8施設、BRIC 5施設という結果だった。

一方、日本肝移植研究会の症例登録からは、2015年末までに45例の登録が確認されている(2016年6月事務局確認)。うち20歳以上は8人(最終確認時年齢は38、35、31、28、28、27、26、24歳)で2人は死亡していることが明らかとなった。

また今回同時に、「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 診療ガイドライン(案)」を作成した(別紙添付資料)。

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 小児および成人患者数が明らかとなった今後、PFIC1型、2型についてカルテ調査を実施し、詳細な自然経過、かゆみなどの症状の推移を明らかとしていく予定である。

また、「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 診療ガイドライン(案)」を作成した。今後、パブリックコメントを集約し、診療ガイドライン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 小児および成人患者数が、ほぼ把握できたと考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1). Imagawa K, Hayashi H, Sabu Y, Tanikawa K, Fujishiro J, Kajikawa D, Wada H, Kudo T, Kage M, Kusahara H, Sumazaki R. Clinical phenotype and molecular analysis of a homozygous ABCB11 mutation responsible for

progressive infantile cholestasis. J Hum Genet. 2018 Mar 5. doi: 10.1038/s10038-018-0431-1.

- 2). Hayashi H, Naoi S, Togawa T, Hirose Y, Kondou H, Hasegawa Y, Abukawa D, Sasaki M, Muroya K, Watanabe S, Nakano S, Minowa K, Inui A, Fukuda A, Kasahara M, Nagasaka H, Bessho K, Suzuki M, Kusahara H. Assessment of ATP8B1 Deficiency in Pediatric Patients With Cholestasis Using Peripheral Blood Monocyte-Derived Macrophages. EBioMedicine. 2018 Jan; 27:187-199. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.10.007.

2. 学会発表

- 1). 林久允
ドラッグ・リポジショニングによる難治性小児肝疾患の克服への挑戦
技術情報協会セミナー 2017/4/27
- 2). 林久允、近藤宏樹、長谷川泰浩、別所一彦、箕輪圭、虻川大樹、村上潤、水落建輝、乾あやの
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型(PFIC2)に対する医薬品開発に向けたフェニル酪酸ナトリウムの医師主導型治験について(進捗状況報告)
第34回日本小児肝臓研究会 2017/7/16
- 3). 近藤宏樹
イントロダクション:PFICに対する医師主導治験の状況報告
第34回日本小児肝臓研究会 2017/7/16
- 4). 林久允、直井壯太郎、戸川貴夫、廣瀬友、近藤宏樹、長谷川泰浩、虻川大樹、佐々木美香、室谷浩二、渡辺聡、中野聡、箕輪圭、乾あやの、長坂博範、福田晃也、笠原群生、別所一彦、鈴木光幸、

楠原洋之

末梢血単球由来マクロファージの表現型

解析による ATP8B1(FIC1)欠損症の鑑別

第 34 回日本小児肝臓研究会 2017/7/16

5). 林久允

難治性小児肝疾患の理解と診断・治療法

の開発に向けた取り組み

第 23 回創剤フォーラム若手研究会

2017/09/09

6). 林久允、直井壯太郎、戸川貴夫、廣瀬

友、近藤宏樹、長谷川泰浩、虻川大樹、

佐々木美香、室谷浩二、渡辺聡、中野

聡、箕輪圭、乾あやの、長坂博範、福田

晃也、笠原群生、別所一彦、鈴木光幸、

楠原洋之

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対する

医薬品開発のための新規診断法の開発

第 39 回生体膜と薬物の相互作用シンポジ

ウム 2017/10/27

7). 林久允

難治性小児肝疾患の克服に向けた胆汁酸

輸送担体 Bile salt export pump

(BSEP/ABCB11)を標的とした創薬研究

Conbio 2017 2017/12/07

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

診療ガイドライン(案)

「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症」

近畿大学医学部奈良病院小児科

近藤 宏樹

1. 疾患概要

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(Progressive familial intrahepatic cholestasis ;以下 PFIC)は、常染色体劣性遺伝形式をとる先天性の肝内胆汁うっ滞症であり、多くは乳児期(1歳未満)に発症する(1,2,3)。発症の原因は、先天性な遺伝子異常である。現在までに3種類の異なる遺伝子異常が指摘されており、遺伝子異常に基づいてPFIC 1型、PFIC 2型、PFIC 3型の3病型に分類されている(表1)。

表1. PFIC(1型、2型、3型)の常染色体劣性遺伝子の形式等

	PFIC1型	PFIC2型	PFIC3型
遺伝子座	18q21	2q24	7q21
責任遺伝子	<i>ATP8B1</i>	<i>ABCB11</i>	<i>ABCB4</i>
トランスポーター	FIC1	BSEP	MDR3
発現部位	肝臓、胆管、小腸、膵臓、腎臓、胃	肝臓	肝臓
病態発症メカニズム	責任遺伝子 <i>ATP8B1</i> の遺伝子変異で FIC1 の機能が低下することにより毛細胆管脂質二重層が破綻し胆汁鬱滞が発症原因と考えられている。	責任遺伝子 <i>ABCB11</i> の遺伝子変異により胆汁酸トランスポーターBSEP の機能および発現量の低下が発症原因である。	責任遺伝子 <i>ABCB4</i> の遺伝子変異で MDR3 の機能が低下することにより、毛細胆管へと排泄された胆汁酸のミセル化機構が破綻し、胆汁酸の界面活性作用により、肝実質細胞、胆管細胞が障害を受けることが発症原因と考えられている。
診断方法	遺伝子診断+病理組織診断	遺伝子診断+病理組織診断・免疫染色	遺伝子診断+病理組織診断・免疫染色

2. 疫学

PFICの発症率は、欧米では5万から10万出生に1名の患者発生率であると推測されている(3)。また、生存率は、2010年に報告された全世界における調査では5歳で50%、20歳で10%程度と見積もられている。2014年に日本小児栄養消化器肝臓学会を中心に行われた全国調査では、本邦における患者数は70例程度であった。また、調査のできたPFIC2型患者のうち肝移植を受けた15症例については、ほとんどの症例が生後1か月から3か月に発症しており、全15症例中9症例が生後3か月までに初診に至っている。15症例中11症例が肝移植を受けたが、その時期は生後4~9か月が7例であった。残り3症例の肝移植

時期はそれぞれ 23 か月、57 か月、76 か月であった。PFIC3 型も本邦にて 3 例確認されている。

3. 臨床病型

(1) PFIC

PFIC 患者の 65-85%は生後 3 ヶ月までに発症し、生後 3-4 ヶ月で掻痒感が顕在化する。掻痒感は極めて強く、難治性であり睡眠障害をもたらす。PFIC1 型、PFIC2 型とも 70-80%が発症時に黄疸を認め、著明な成長障害を伴う。肝の線維化は急速に進み、最終的には遷延性黄疸、胆汁うっ滞は必発であり、肝硬変、肝不全による死亡に至る。PFIC1 型、PFIC2 型とも胆汁うっ滞性肝障害から肝硬変、肝癌、肝不全による死亡へと進行するが、その進行は PFIC2 型の方が PFIC1 型よりも早い(1,2,3)。PFIC3 型は乳児期に遷延性黄疸で発症するものから妊娠中に胆石症などで発症する例まで様々である(4)。

(2) 良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (benign recurrent intrahepatic cholestasis; BRIC)

間欠的に症状を呈する軽症型の存在が知られ、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (benign recurrent intrahepatic cholestasis; BRIC) と呼ばれており、PFIC1 型、PFIC2 型に対応して BRIC 1 型、BRIC 2 型と呼ばれている。遺伝子変異と疾患の重症度の相関は知られていない。BRIC にて発症した後、時間が経過して PFIC に移行する症例が報告されている(1,2,3)。

(3) 妊娠性肝内胆汁うっ滞症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy; ICP)

妊娠性肝内胆汁うっ滞症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy; ICP) は、母体の掻痒感を特徴とし、多くが妊娠第 2 三半期以降にみられる妊娠に特有の疾患で、わが国では比較的まれである。ICP の約 1/3 で ABCB4 遺伝子のヘテロ接合体変異が認められている。母体の予後はよいが、胎児合併症として早産や子宮内胎児死亡などがあり注意を要する。妊娠により肝内にうっ滞した胆汁酸が肝細胞膜を障害し血中に多量に放出され、この増加した血中胆汁酸が、母児へ合併症を引き起こすと考えられている。子宮内胎児死亡は妊娠後期に多くみられ、36~38 週までの早期娩出が有効であると考えられている。次回妊娠での再発率は 60~90%といわれている(1,2,3,4)。

4. 臨床所見

(1) PFIC1 型

PFIC1 型は、乳児期から遷延性黄疸として発症し、成長障害、肝不全へと進行する。また肝脾腫、著明な掻痒感を呈する。その他、低身長、特異的指趾(stubby fingers)を呈する。PFIC1 型の責任分子 FIC1 は肝臓のほか、腎臓、小腸、膵臓、蝸牛有毛細胞、膀胱、胃でも発現しているため、胆汁うっ滞性肝障害とともに、肝外症状として下痢や膵炎、難聴をきたすこともある。間欠的に症状を呈する軽症

型の存在が知られ、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (benign recurrent intrahepatic cholestasis; BRIC) 1 型と呼ばれているが、遺伝子変異と疾患の重症度の相関は知られていない(1,2,3,5,6)。

(2) PFIC2 型

PFIC2 型の責任分子 BSEP は、FIC1 と異なり肝細胞にのみ発現するため肝外症状をきたすことはないが、PFIC1 と比して肝不全への進行は早く、早期より肝硬変像を呈する。若年のうちに肝細胞癌を発症する例も知られている。また PFIC1 型と同様に、BRIC2 型が存在する(1,2,3,5,6)。

(3) PFIC3 型

PFIC3 型は乳児期に遷延性黄疸で発症するものから妊娠中に胆石症などで発症する例まで様々である。PFIC3 では PFIC1, 2 と異なり、一般的な胆汁うっ滞性疾患と同様に血液検査で直接ビリルビン値、総胆汁酸、AST・ALT 高値とともに γ GTP 値も高値を示す(1,2,3,4)。PFIC3 は日本人では発症が極めて稀であると考えられている。

表 2. PFIC1 型、2 型、3 型の発症部位、血液像、肝組織像等

PFIC の型	症状等
PFIC1 型	<ul style="list-style-type: none"> •FIC1 の発現部位及び症状 肝臓のほか、腎臓、小腸、膵臓、蝸牛有毛細胞、膀胱、胃でも発現しているため、胆汁うっ滞性肝障害とともに、肝以外の症状として下痢や膵炎、くる病、成長障害、難聴をきたすことが特徴である。 •搔痒感:強度著明(難治性、睡眠障害) •血液検査 直接ビリルビン、総胆汁酸および AST/ALT の高値を呈するが、γ GTP 値は正常もしくは軽度高値にとどまる。
PFIC2 型	<ul style="list-style-type: none"> •BSEP 発現部位及び症状 PFIC2 の責任分子 BSEP は、肝細胞細胞膜にのみ発現するため肝外症状をきたすことはないが、PFIC1 と比して肝不全への進行は早く、若年のうちに肝細胞癌を発症する例も知られている。くる病、成長障害がみられる。その他、門脈圧亢進症、コレステロール胆石、肝細胞癌や胆管細胞癌の合併が多い傾向を示す。 •搔痒感:強度著明(難治性、睡眠障害) •血液検査 PFIC1 と同様に直接ビリルビン、総胆汁酸および AST・ALT の高値を呈し、AFP も高値傾向を示すが、γ GTP 値は正常もしくは軽度高値である。

PFIC3 型	<p>・MDR3 の発現部位及び症状</p> <p>PFIC3 の責任分子 MDR3 は、肝実質細胞の毛細胆管側膜に発現し、当該膜の構成分子であるアミノリン脂質の内膜から外膜への移行を促進する。肝実質細胞から毛細胆管へと排泄された胆汁酸は、MDR3 の本機能を介し、アミノリン脂質、コレステロールとともにミセル化され、安定化する。PFIC3 では、MDR3 の機能低下に伴い、毛細胆管へと排泄された胆汁酸のミセル化機構が破綻するため、胆汁酸の界面活性作用により、肝実質細胞、毛細胆管細胞が毛細胆管側から障害を受け、病態が発症していると考えられている。</p> <p>・血液検査</p> <p>PFIC3 は乳児期に遷延性黄疸で発症するものから妊娠中に胆石症などで発症する例まで様々である。PFIC3 では PFIC1, 2 と異なり、一般的な胆汁うっ滞性疾患と同様に血液検査で直接ビリルビン値、総胆汁酸、AST・ALT 高値とともに γ GTP 値も高値を示す。</p>
---------	---

5. 参考となる検査所見

(1) PFIC1

血液検査では直接ビリルビン、総胆汁酸および AST/ALT の高値を呈するが、血清コレステロール、 γ GTP 値は上昇しない(1,2,3,5,6)。肝組織では、胆汁うっ滞が小葉間胆管よりも毛細胆管でみられることが特徴である。電子顕微鏡では毛細胆管内に Byler's bile と呼ばれる粗雑な胆汁の顆粒が認められる(PFIC2 では胆汁は無構造である)。FIC1 に対する有用な抗体がないため、免疫染色は困難である。

(2) PFIC2 型

PFIC2 型の責任分子 BSEP は、FIC1 と異なり肝細胞にのみ発現するため肝外症状をきたすことはないが、PFIC1 型と比して肝不全への進行は早く、若年のうちに肝細胞癌を発症する例も知られている。血液検査では PFIC1 型と同様に直接ビリルビン、総胆汁酸および AST・ALT の高値を呈するが、 γ GTP 値は上昇しない(1,2,3,5,6)。肝組織では、巨細胞性肝炎が特徴的とされるが、全例で認められるものではない。また早期より肝硬変像を呈する。免疫染色にて肝細胞毛細胆管側膜における BSEP の染色性が欠失または低下している。ただし、ミスセンス変異の場合には除外できない場合がある。

(3) PFIC3 型

PFIC3 型では PFIC1 型、2 型と異なり、一般的な胆汁うっ滞性疾患と同様に、血液検査で直接ビリルビ

ン値、総胆汁酸、AST・ALT高値とともに γ GTP値も高値を示す(1,2,4)。肝組織像では、門脈域の拡大、炎症細胞浸潤、細胆管の増生、小葉内の胆汁うっ滞があり胆汁栓が認められる(4)。免疫染色にて、同様に肝細胞毛細胆管側膜におけるMDR3の染色性が欠失または低下している。ただし、ミスセンス変異の場合には除外できない場合がある。

(4) PFIC4型

最近、血液検査では直接ビリルビン、総胆汁酸およびAST/ALTの高値を呈するが、 γ GTP値は上昇しない先天性胆汁うっ滞症の原因遺伝子の一つとして、タイトジャンクション構成分子の一つ *TJP2* 遺伝子のホモ接合変異例が同定され、OMIMにPFIC4型として登録された。今後、網羅的遺伝子解析により、これまで遺伝子検査にて原因遺伝子が同定されていないPFICの中で、本遺伝子や新たな原因遺伝子の同定が予想される(7)。

6. 診断の根拠となる検査所見

(1) 遺伝子検査

遺伝子検査にて両アレルに原因遺伝子の変異を認めれば、確定診断となる(1,2,3)。

- PFIC1型は、染色体18q21に存在しfamilial intrahepatic cholestasis 1 (FIC1)蛋白をコードする *ATP8B1* 遺伝子の変異によって発症する。FIC1の異常が胆汁うっ滞を来す機序は不明である。
- PFIC2型は、染色体2q24に存在し胆汁酸トランスポーターであるBSEP (bile salt export pump)蛋白をコードする *ABCB11* 遺伝子の変異によって発症する。肝細胞から胆汁酸を分泌できず肝細胞内胆汁うっ滞をきたす。
- PFIC3型は、染色体7q21に存在しMDR3 (multi drug resistance 3) P糖蛋白をコードする *ABCB4* 遺伝子の変異によって発症する(4)。
- PFIC4型は、染色体9q21に存在し *TJP2* 蛋白をコードする *TJP2* 遺伝子の変異によって発症する。

(2) 病理組織検査

各PFICそれぞれの病理組織像には、ある程度の特徴が見られるが、病理所見はオーバーラップしており、病理組織像のみでは病型を区別することはできない(8)。それぞれに特徴につき以下に示す。

- PFIC1 型は、胆汁うっ滞が小葉間胆管よりも毛細胆管でみられることが特徴である。電子顕微鏡では毛細胆管内に Byler's bile と呼ばれる粗雑な胆汁の顆粒が認められる (PFIC2 では胆汁は無構造である)。FIC1 に対する有用な抗体がないため、免疫染色は困難である。
- PFIC2 型の責任分子 BSEP は、FIC1 と異なり肝細胞にのみ発現するため肝外症状をきたすことはない。肝組織では、巨細胞性肝炎が特徴的とされるが、全例で認められるものではない。また早期より肝硬変像を呈する。免疫染色にて肝細胞毛細胆管側膜における BSEP の染色性が欠

失または低下している。ただし、ミスセンス変異の場合には除外できない場合がある。

- ・ PFIC3 型では門脈域の拡大、炎症細胞浸潤、細胆管の増生、小葉内の胆汁うっ滞があり胆汁栓が認められる。免疫染色にて、同様に肝細胞毛細胆管側膜における MDR3 の染色性が欠失または低下している。ただし、ミスセンス変異の場合には除外できない場合がある。

7. 診断基準

A. 主要症状および所見

1. 遷延する黄疸、白色便、脂肪便
2. 肝腫大

以上に加え、加齢とともに次の項目が加わる。

3. 体重増加不良、低身長
4. 著明な掻痒感
5. 鼻出血などの出血傾向、貧血

B. 検査所見

1. 血液検査所見

直接ビリルビン値・総胆汁酸・AST・ALT が高値である。

1 型 (FIC1 病) および 2 型 (BSEP 病) では AST・ALT の高値にもかかわらず γ -GTP が正常もしくは軽度高値、3 型 (MDR3 病) では γ -GTP は高値である。

2. 肝生検で下記の所見が認められる

光学顕微鏡所見： 1 型では胆汁うっ滞が小葉間胆管よりも毛細胆管でみられやすい。2 型では巨細胞性肝炎が特徴的であり、BSEP 蛋白が免疫染色で観察されない。早期より肝硬変像を呈する。

電子顕微鏡所見： 1 型では Byler bile が時に見られる。2 型では胆汁は無構造。

3. 遺伝子解析では *ATP8B1* (1 型)、*ABCB11* (2 型)、*ABCB4* (3 型) の各遺伝子のいずれかに異常を認めることが多い。

C. 参考所見

- ・ PFIC1 型では下痢、瘰癧、難聴をみることがある。
- ・ PFIC2 型は乳児早期に発症し、肝不全へ進行する速度が比較的早い。
- ・ PFIC3 型は、発症時期は乳児期に遷延性黄疸で発症するものから妊娠中に胆石症などで発症する例まで様々である。

<診断のカテゴリー>

A. 1. 2.の症状があり、さらに 3. 4. 5.いずれかがある。B. 3. 遺伝子解析で異常を認める場合を確定例とする。

A. の症状があるが遺伝子解析を行わない場合は、BSEP 染色、Byler bile、 γ -GTP 値、C.などを参考に臨床診断する。

8. 重症度分類

診断基準を満たすものについて、身体障害認定基準を参考とし、以下のように分類する。

軽快者:本症に起因する症状・所見がなく、治療を必要としない状態。

重症度1:本症に起因する症状・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:本症に起因する症状・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:本症に起因する症状・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。

重症度分類は、以下の重症度判定項目により判定する。

【重症度判定項目】

1. 胆汁うっ滞の状態

1+. 持続的な顕性黄疸を認めるもの。

2. 易出血性

1+. 出血傾向、貧血のうち一つもしくは複数を認めるが、治療を要しない。

2+. 出血傾向、貧血のうち治療を必要とするものを一つもしくは複数を認める。

3+. 治療に抵抗し、対症療法として輸血を要する。

4. 皮膚搔痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

1+. 下記表の 1 程度の痒み

2+. 下記表の 2 または 3 程度の痒み

3+. 下記表の 4 程度の痒み

① 皮膚掻痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

程度	日中の症状	夜間の症状
0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない
1 軽微	時にムズムズするが、特に掻かなくても我慢できる	就寝時わずかに痒いが、特に意識して掻くほどでもない。よく眠れる。
2 軽度	時には手がいき、軽く掻く程度。一度おさまり、あまり気にならない。	多少、痒みはあるが、掻けばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
3 中等度	痒くなり、人前でも掻く。痒みのためにイライラし、たえず掻いている。	痒くて目が覚める。ひと描きすると一応は眠れるが、無意識のうちに眠りながら掻く
4 高度	いてもたってもいられない痒み。掻いてもおさまらずますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れない。しょっちゅう掻いているが、掻くとますます痒みが強くなる。

5. 成長障害

- 1+. 身長 SD スコアが -1.5 SD 以下
- 2+. 身長 SD スコアが -2 SD 以下
- 3+. 身長 SD スコアが -2.5 SD 以下

6. 肝機能障害の評価: 血液データおよび症状

①血液データ

- 1+. 下記表の血液検査の中等度異常が 1 系列のみ認められるもの。
- 2+. 下記表の血液検査の中等度異常が 2 系列以上認められるもの。
- 3+. 下記表の血液検査の高度異常が 1 系列以上認められるもの。

②症状

- 1+. 下記表の腹水又は脳症を認めないもの。
- 2+ 下記表の腹水又は脳症の中等度の異常を認めるもの。
- 3+ 下記表の腹水又は脳症の高度異常を認めるもの。

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/ μ l)	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

7. 身体活動制限: performance status

- 1+. 下記表のイに該当するもの
2+. 下記表のウまたはエに該当するもの
3+. 下記表のオに該当するもの

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ではできるが、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

重症度判定

	軽快者	重症度1	重症度2	重症度3
胆汁うっ滞	－	1+	ND	ND
易出血性	－	1+	2+	3+
皮膚掻痒	－	1+	2+	3+
成長障害	－	1+	2+	3+
肝機能・血液データ	－	1+	2+	3+
肝機能・症状	－	1+	2+	3+
身体活動制限	－	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6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。

9. 鑑別診断

新生児期、乳児期に黄疸を来す疾患として以下の鑑別疾患が挙げられる。

- 胆道閉鎖症
- アラジール症候群
- シトリン欠損症
- ミトコンドリア病
- 先天性胆汁酸代謝異常症
- 敗血症
- TORCH 症候群
- 遺伝性高チロシン血症
- ガラクトース血症
- 新生児ヘモクロマトーシス
- 新生児肝炎

10. 治療

A. 急性期治療

①利胆剤

初期治療としてはPFICいずれも、ウルソデオキシコール酸、フェノバルビタールの内服が用いられる。

ウルソデオキシコール酸は、肝障害予防目的で初期の段階で全ての患児に使用される。また、リファンピシンも一時的に有効であることが多い。

②栄養療法

胆汁酸分泌不全により脂溶性ビタミンの欠乏状態であるため、ビタミンA、D、E、Kの補充や脂肪乳剤の点滴投与が行われる。また、乳児期の体重増加には、胆汁を必要とせず吸収される中鎖脂肪酸(MCT)が強化された、必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ(MCTミルク)が用いられている。

③鎮痒剤

かゆみに対して、抗ヒスタミン薬、胆汁をキレートするためにコレスチラミンなどの陰イオン交換樹脂を用いる場合がある。また最近、ナルフラフィン塩酸塩の使用が試みられている。

B. 慢性期(安定期)治療

(1) 内科的治療

上記治療に加え、肝線維化が進行してくると肝硬変・慢性肝不全の治療が必要となる。易出血性や門脈圧亢進症に伴い腹水コントロールや胃食道静脈瘤の治療が必要となる。また肝腎症候群や肝肺症候群、肺高血圧症、肝性脳症、肝腫瘍の発症に十分注意し、腹部・心臓超音波検査、CTやMRIなどの画像検査、消化管内視鏡検査を定期的に行う。

(2) 外科的治療

掻痒の軽減や病気の進行を遅らせる目的で外胆汁瘻造設術を施行する場合がある(9,10)。肝硬変・慢性肝不全が進行し内科的なコントロールが不良となれば、最終的には肝移植の適応となる。PFIC2では根治的であるが、PFIC1型では肝移植施行後も小腸吸収不全は解消せず、さらに下痢の悪化やグラフト肝が脂肪肝となるなど必ずしも術後のQOLは良くない。また、肝移植後のPFIC2型において”再発”の報告があり、これはレシピエントのBSEPに対する自己抗体の出現によるものである(11,12)。

11. 確定診断後のフォローアップ指針

急性期を過ぎ、安定期に入ったら外来フォローとする。

(1) 一般評価

初期には1ヶ月1回、状態が落ち着けば3ヶ月に1回の外来評価を実施する。

- ・身長、体重測定
- ・末梢血液像、血液凝固機能検査、血液ガス分析
- ・肝酵素、直接・間接ビリルビン、コリンエステラーゼを含む一般的な血液生化学検査
- ・総胆汁酸、血漿アミノ酸分析
- ・ α フェトプロテインによる腫瘍の評価
- ・胸腹部 Xp、腹部・心臓超音波検査、CT・MRI などの画像検査、消化管内視鏡検査を適宜行う

(2) 神経学的評価

- ・発達チェック(乳児期は3ヶ月に1回、それ以降は年1回)
- ・掻痒が強く学習障害を伴うものの心理的ケア

12. 成人期の問題

肝移植症例を除いては成人期に生存する例はまれである。2型の場合、肝移植後のフォローは標準的に肝移植後の管理に準ずる。PFIC2型では根治的であるが、BSEPに対する自己抗体の出現による”再発”の報告(11,12)があり注意を要する。PFIC1型ではグラフト肝の脂肪化や難治性掻痒感、胆汁性下痢のコントロールに難渋するため必ずしもQOLは良くない。小児消化器病医との連携が大切である。

13. 文献

1. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Jacquemin E. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012;36 Suppl 1:S26-35.
2. Canalicular ABC transporters and liver disease. Nicolaou M, Andress EJ, Zolnerciks JK, Dixon PH, Williamson C, Linton KJ. J Pathol. 2012;226:300-315.
3. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Orphanet J Rare Dis. 2009;4:1.
4. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Semin Liver Dis. 2010;30:134-146.
5. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Emerick K, Antoniou A, Wanty C, Fischler B, Jacquemin E, Wali S, Blanchard S, Nielsen IM, Bourke B, McQuaid S, Lacaille F, Byrne JA, van Eerde AM, Kolho KL, Klomp L, Houwen R, Bacchetti P, Lobritto S, Hupertz V, McClean P, Mieli-Vergani G, Shneider B, Nemeth A, Sokal E, Freimer NB, Knisely AS, Rosenthal P, Whittington PF, Pawlowska J, Thompson RJ, Bull LN. J Hepatol. 2010;53:170-178.
6. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, Baussan C, Gonzales E, Stieger B, Bernard O,

Jacquemin E. *Hepatology*. 2010;51:1645–1655.

7. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease. Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, Rushton P, Clark BE, Parry DA, Logan CV, Newbury LJ, Kamath BM, Ling S, Grammatikopoulos T, Wagner BE, Magee JC, Sokol RJ, Mieli-Vergani G; University of Washington Center for Mendelian Genomics, Smith JD, Johnson CA, McClean P, Simpson MA, Knisely AS, Bull LN, Thompson RJ. *Nat Genet*. 2014;46:326–328.

8. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 1, 2, and 3: a review of the liver pathology findings. Morotti RA, Suchy FJ, Magid MS. *Semin Liver Dis*. 2011;31:3–10.

9. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. Schukfeh N, Metzelder ML, Petersen C, Reismann M, Pfister ED, Ure BM, Kuebler JF. *J Pediatr Surg*. 2012;47:501–505.

10. Total biliary diversion as a treatment option for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille syndrome. van der Woerd WL, Kokke FT, van der Zee DC, Houwen RH. *J Pediatr Surg*. 2015;50:1846–1849.

11. Autoimmune BSEP disease: disease recurrence after liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis. Kubitz R, Dröge C, Kluge S, Stross C, Walter N, Keitel V, Häussinger D, Stindt J. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;48:273–84.

12. Bile salt export pump-reactive antibodies form a polyclonal, multi-inhibitory response in antibody-induced bile salt export pump deficiency. Stindt J, Kluge S, Dröge C, Keitel V, Stross C, Baumann U, Brinkert F, Dhawan A, Engelmann G, Ganschow R, Gerner P, Grabhorn E, Knisely AS, Noli KA, Pukite I, Shepherd RW, Ueno T, Schmitt L, Wiek C, Hanenberg H, Häussinger D, Kubitz R. *Hepatology*. 2016;63:524–537.

小児期に発症したカロリ病の成人例全国調査にむけて

研究分担者

工藤豊一郎 水戸済生会総合病院小児科主任部長

玉井 浩 大阪医科大学大学小児科教授

乾あやの 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科部長

研究要旨

カロリ(Caroli)病の病態は嚢胞病として理解され始めているが、稀少であるため調査が進んでいない。ことに ARPKD 以外のカロリ(Caroli)病に関する疫学調査は、小児領域に関する先行研究のみであった。今回滝川班（難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究、H29-難治等（難）-一般-038）のご協力により成人領域を含めた調査が進行している。

調査結果をふまえながら診療指針案を策定しつつあり、今後関係学会のコンセンサス形成を進める。

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、fibrocystic disease に関する分子機序の解明が進み、本症には一次嚢胞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。

先行研究(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、H26-難治等(難)-一般-082)では小児に対しての全国調査で下記の結果が得られている。

非 ARPKD4 例が報告され、ARPKD8 例との対比において、症状(不明熱・上腹部痛・肝腫大・吐血・下血・その他)や予後に明らかな差はみられなかった。非 ARPKD の1例で腎移植を要しており、合併症に注意を要すると思われた。

これに対し、成人期の報告では肺高血圧症、

肝肺症候群を呈している例もあるなど、長期予後を明らかにする必要がある。今回は成人を対象とした調査について滝川班のご協力をいただいた。

あわせて本症の診療指針案をまとめ、関係学会で合意形成を図る基礎とした。

B．研究方法

1. 一次アンケート

滝川班（難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究、H29-難治等（難）-一般-038）のご協力により一次調査が行われた。日本肝臓学会役員・評議員、日本小児栄養消化器肝臓学会役員・運営委員、日本小児外科学会進呈施設・教育関連施設、日本肝胆膵学会高度技能専門医修練施設の国内 636 施設に質問状を送り、532 施設から回答があった。

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、以下の項目について二次アンケートへの協力を滝川班のご協力のもとに依頼した。

- ・基礎情報現在の年齢、性別、身長、体重、結婚の有無、就業・就学状況 疾患が原因で就業・就学に困難がある、「女性」の場合（月経周期、妊娠の有無、出産の有無、お子さんの人数、出産年齢、周産期トラブルの有無、妊娠中絶、流産、死産、肝酵素上昇（基準値上限の 1.5 倍以上）、胆管炎、門脈圧亢進症）
- （以上は全疾患共通の質問）

本症については、小児期の二次アンケートに合わせて下記のように依頼した。

- ・嚢胞の多発性の確認
- ・肝内結石の有無

- ・既知の疾患の除外（ARPKD，ADPKD，ネフロン癆，その他）
- ・肝腎以外の病変の有無
- ・胆管炎既往の有無
- ・肝線維症合併の有無
- ・予防的抗菌薬投与の有無
- ・肝切除術の既往の有無
- ・肝移植の有無、再移植の有無
- ・PTCD 治療歴の有無
- ・ERCP（検査または治療）歴の有無
- ・胃または食道静脈瘤治療の有無
- ・脾摘の有無
- ・部分的脾動脈塞栓術の有無
- ・門脈体循環シャント手術の有無（TIPS を含む）
- ・食道離断術あるいは血行郭清術の有無
- ・発がんの有無
- ・黄疸の有無
- ・脾機能亢進症、肝肺症候群、門脈肺高血圧症、肝性脳症その他の有無
- ・（移植例で）移植合併症の有無

3. 診療の手引き（案）策定 別紙の通り。

C．研究結果

1. および 2. 一次および二次アンケートの状況
一次調査では本疾患に関して 23 施設から存在するとの返信があった。
二次調査の集計はいまなお進行中である。

3. 診療の手引き（案）
別紙の案を関係学会に諮り策定する方向で検討している。

D．考察

本症は緩慢に進行するとされ、合併症も緩慢に発症する可能性がある。どの程度の介入をす

べきかはまだ明確にされていない。今後早期発見されるよう啓蒙のため研究を継続する必要があると思われた。

E．結論

ARPKD 以外のカロリ病はきわめて希少であり、調査を継続する必要がある。

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

参考資料

1) 工藤豊一郎 各論 12-12-23 先天性多発肝内胆管拡張症(カロリ(Caroli)病).小児慢性特定疾病診断の手引き p.885-886. 2016. 診断と治療社.

(https://www.shouman.jp/disease/details/12_12_023/)

2) 工藤豊一郎. 16 Caroli 病、先天性肝線維症. 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. p.445-448. 2014. 診断と治療社.

カロリ病診療指針(案)

水戸済生会総合病院小児科

工藤 豊一郎

1. 疾患概要

本症は先天性の肝内胆管拡張症であって、肉眼で肝内胆管の多発性・分節状・嚢状の拡張をみるものが古典的である[1, 2]。欧米でCaroli disease は先天性肝線維症を伴わないものを指し、伴うものはCaroli syndrome として区別されている。本邦でカロリ(Caroli)病として報告されるものはCaroli syndromeに相当し、先天性肝線維症を伴うものが大部分である。本症の拡張肝内胆管は逆行性胆道感染症をきたしやすく臨床的問題になる。

成因には原始胆管板の形成不全(ductal plate malformation)が関与するとみられている[1, 2]。

臨床的には、カロリ病ないしCaroli syndrome をきたす背景疾患として最も多いのは「多発性嚢胞腎」である。その責任遺伝子PKHD1の産物は細胞表面にある非運動性の一次繊毛(primary cilia)基部のbasal bodiesに局在する。「多発性嚢胞腎」以外のカロリ病をきたす背景疾患としては、ネフロン癆(NPHP locusの遺伝子異常(WDR19遺伝子異常など[3]))、Joubert症候群(JBTS locusの遺伝子異常)、Jeune症候群(JATD2 locusのIFT80遺伝子異常)などが報告されている。これらの疾患の遺伝子は一次繊毛の機能に関与していると推測され、関係する疾患を繊毛病(cilinopathy)と総称することがある[4]。すなわち、一次繊毛を構成する分子の異常が、腎嚢胞、肝臓・胆管の異常、網膜色素変性症などの異常をもたらすことが判明しつつある。

なお「多発性嚢胞腎」はすでに指定難病とされているため対象から除外する。類縁疾患の「多発性肝嚢胞」はより末梢の胆管から発生するものであり、胆道との交通を持たず、病態はやや異なるためやはり除外する。

2. 疫学

多発性嚢胞腎を背景としないカロリ病はごく稀な疾患であり、難治性疾患等政策研究事業「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」(仁尾班)平成27年度全国調査(仁尾班調査:0-20歳)では4例が確認されている。現状ではこれが最も信頼できる症例数である。

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」(加藤班)平成23年度報告「小児慢性特定疾患治療研究事業の小児慢性消化器疾患分野における改善余地の検討」によれば、カロリ病と申告した小児慢性特定疾病利用者は0-20歳で例年4-9名であった。

ほか、日本肝移植研究会の症例登録によれば、1964年から2013年のわが国の全ての肝移植例7,474例中15例がカロリ病と登録されていた。

3. 臨床病型

多発性嚢胞腎を含むカロリ病において、病変は肝の両葉に分布する例が多いが、左右いずれかの肝葉にのみ出現する例がある[2]。

4. 臨床所見

肝症状が現れる時期は幼児期から60歳代まで幅広い。肝腫大がみられる。胆道感染が臨床的な問題であるが、先天性肝線維症を伴う場合は門脈圧亢進症も同様に問題であり、症例によって難治性胆管炎が主であるか、門脈圧亢進症が前景に立つかは異なる[1][5]。難治性胆管炎では胆汁うっ滞、腹痛、不明熱、肝膿瘍、敗血症、成長障害、肝の合成能低下などをみる。門脈圧亢進症では悪化とともに吐下血、肝肺症候群、肝性脳症などをみる。若年のうちから胆石、胆管細胞癌の合併に注意を要する。肝肺症候群を合併すると酸素飽和度低下、頻脈、労作時の多呼吸、バチ状指などをみる。

肝症状以外の、合併する腎病変・眼病変・中枢神経病変などによる症状を伴うことが多い。

5. 参考となる検査所見

1) 組織学的にも胆管拡張がみられ、その胆管内に球状突起物や架橋構造をみることが多い。しばしば ductal plate malformation をみる。

6. 診断の根拠となる検査所見

- 1) 腹部超音波検査など画像検査で肝内胆管の嚢胞状拡張をみる。多くは多発性分節状である。
- 2) 造影 CT で拡張胆管内に微小な点状の造影効果 (central dot sign) をしばしば認める。MRI、MRCP では central flow void sign である。
- 3) 画像検査で肝内結石・胆石をみることが多い。

7. 診断基準

A. 主要症状および所見

1. 肝腫大をみることが多い。
2. 胆管炎に伴う発熱・腹痛をみることが多い
3. 胆石に伴う腹痛・黄疸をみることがある。
4. 門脈圧亢進症に伴う吐下血、肝肺症候群、門脈肺高血圧症、肝性脳症をみることがある。

B. 画像検査所見

1. 画像検査で肝内胆管の嚢胞状拡張をみる。多くは多発性分節状である。

2. 造影 CT で拡張胆管内に微小な点状の造影効果 (central dot sign) をしばしば認める。MRI、MRCP では central flow void sign である。ほか画像検査で肝内結石・胆石をみることが多い。

C. 病理所見

1. 組織学的にも胆管拡張がみられ、その胆管内に球状突起物や架橋構造をみることが多い。しばしば ductal plate malformation をみる。

D. 鑑別診断

指定難病(告示番号 67)「多発性嚢胞腎」を所定の診断基準によって除外する。
画像検査または病理所見で肝内胆管拡張ではない肝嚢胞による「多発性肝嚢胞」を除外する(難治性疾患克服研究事業「多発性肝のう胞症に対する治療ガイドライン作成と資料バンク構築」班「多発性肝嚢胞診療ガイドライン」も参照する[5])。

<診断方法>

A に挙げる症状のいずれかがみられ、B 1 が示され、A および B と矛盾せず D が除外されたものを本症とする。C は必須ではないが矛盾しないことが必要である。

8. 重症度分類

重症度 2 以上を対象とする。

軽快者: カロリ病に起因する症状・所見がなく、治療を必要としない状態。

重症度 1: カロリ病に起因する症状・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: カロリ病に起因する症状・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: カロリ病に起因する症状・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。

重症度分類は、以下の重症度判定項目により判定する。

【重症度判定項目】

1. 胆汁うっ滞の状態

1+. 持続的な顕性黄疸を認めるもの。

2. 胆道感染

① 胆道感染の定義(急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2013 に準ずる。)

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°C	
	A-2:	炎症所見	WBC ($\times 1,000/\mu\text{l}$)	<4, or >10
			CRP (mg/dl)	≥ 1
	B-1:	黄疸	T-Bil ≥ 2 (mg/dl)	
	B-2:	肝機能検査異常	ALP (IU)	>1.5 \times STD
			γ -GTP (IU)	>1.5 \times STD
			AST (IU)	>1.5 \times STD
			ALT (IU)	>1.5 \times STD

*STD (standard): 各症例の平時のデータ

② 胆道感染の重症度

1+. 胆管炎を一回以上発症し、その累積入院加療期間が1か月未満のもの。

2+. 胆管炎による累積入院加療期間が1か月以上半年未満のもの。

3+. 胆管炎による累積入院加療期間が6か月以上のもの、あるいは重症敗血症を合併した場合。

3. 門脈圧亢進症(門脈血行異常の診断と治療のガイドライン 2007 に準ずる。)

① 食道・胃・異所性静脈瘤

1+. 静脈瘤を認めるが易出血性ではない。

2+. 易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性静脈瘤・胃静脈瘤とは「門脈圧亢進症取り扱い規約」に基づき、Cb かつ F2 以上のもの、または発赤所見を認めるもの。異所性静脈

瘤の場合もこれに準ずる。

出血性静脈瘤を認めるが、治療によりコントロールが可能なもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。

3+. コントロールできない静脈瘤出血を認める。

② 肝肺症候群

肺血流シンチグラフィでシャント率 15%以上または動脈血で AaDO₂ が 15mmHg 以上かつ、

1+. PaO₂ が室内気で 80 mmHg 未満、70 mmHg 以上(参考所見:経皮酸素飽和度では 93-95%)

2+. PaO₂ が室内気で 70 mmHg 未満、50 mmHg 以上(参考所見:経皮酸素飽和度では 85-92%)

3+. PaO₂ が室内気で 50 mmHg 未満(参考所見:経皮酸素飽和度では 84%以下)

③ 門脈肺高血圧症(肺高血圧症治療ガイドライン 2012 年改訂版に準ずる)

診断基準(the European Respiratory Society Pulmonary Hepatic Vascular Disorder Task Force 2004 Consensus Report)

a. 慢性肝疾患の有無に関わらず門脈圧亢進症を認める

b. 安静時平均肺動脈圧(mPAP) >25mmHg

c. 平均肺動脈楔入圧(cPCWP) <15mmHg

d. 肺血管抵抗 (PVR) > 240dyne/sec/cm²

2+. 門脈肺高血圧症診断基準を満たし、mPAP が 25 mmHg 以上、35 mmHg 未満

3+. 門脈肺高血圧症診断基準を満たし、mPAP が 35 mmHg 以上

④ 門脈圧亢進症症状

1+. 出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数を認めるが、治療を要しない。

2+. 出血傾向、脾腫、貧血のうち治療を必要とするものを一つもしくは複数を認める。

4. 関連する病態:

① 皮膚搔痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

1+. 下記表の 1 程度の痒み

2+. 下記表の 2 または 3 程度の痒み

3+. 下記表の 4 程度の痒み

① 皮膚掻痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

程度	日中の症状	夜間の症状
0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない
1 軽微	時にムズムズするが、特に掻かなくても我慢できる	就寝時わずかに痒いが、特に意識して掻くほどでもない。よく眠れる。
2 軽度	時には手がいき、軽く掻く程度。一度おさまり、あまり気にならない。	多少、痒みはあるが、掻けばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
3 中等度	痒くなり、人前でも掻く。痒みのためにイライラし、たえず掻いている。	痒くて目が覚める。ひと描きすると一応は眠れるが、無意識のうちに眠りながら掻く
4 高度	いてもたってもいられない痒み。掻いてもおさまらずますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れない。しょっちゅう掻いているが、掻くとますます痒みが強くなる。

② 成長障害

- 1+. 身長 SD スコアが-1.5 SD 以下
- 2+. 身長 SD スコアが-2 SD 以下
- 3+. 身長 SD スコアが-2.5 SD 以下

5. 肝機能障害の評価: 血液データおよび症状

①血液データ

- 1+. 下記表の血液検査の中等度異常が 1 系列のみ認められるもの。
- 2+. 下記表の血液検査の中等度異常が 2 系列以上認められるもの。
- 3+. 下記表の血液検査の高度異常が 1 系列以上認められるもの。

②症状

- 1+. 下記表の腹水又は脳症を認めないもの。
- 2+ 下記表の腹水又は脳症の中等度の異常を認めるもの。
- 3+ 下記表の腹水又は脳症の高度異常を認めるもの。

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/ μ l)	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

表1 昏睡度分類

昏睡度	精神症状	参考事項
I	睡眠-覚醒リズムに逆転。 多幸気分ときに抑うつ状態。 だらしなく、気にとめない態度。	あとで振り返ってみて判定できる。
II	指南力（時、場所）障害、 物を取り違える（confusion） 異常行動 （例：お金をまく、 化粧品をゴミ箱に捨てるなど） ときに傾眠状態（普通のよびかけで開眼し 会話が出来る） 無礼な言動があったりするが、他人の 指示には従う態度を見せる。	興奮状態がない。 尿便失禁がない。 羽ばたき振戦あり。
III	しばしば興奮状態またはせん妄状態を伴 い、反抗的態度をみせる。 嗜眠状態（ほとんど眠っている）。 外的刺激で開眼しうるが、他人の指示には 従わない、または従えない（簡単な命令に は応じえる）。	羽ばたき振戦あり。 （患者の協力がえられる 場合） 指南力は高度に障害。
IV	昏眠（完全な意識の消失）。 痛み刺激に反応する。	刺激に対して、払いのける動 作、顔をしかめるなどがみら れる。
V	深昏睡 痛み刺激にもまったく反応しない。	

6. 身体活動制限: performance status

1+. 下記表のイに該当するもの

2+. 下記表のウまたはエに該当するもの

3+. 下記表のオに該当するもの

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

重症度判定

	軽快者	重症度1	重症度2	重症度3
胆汁うっ滞	－	1+	ND	ND
胆道感染	－	1+	2+	3+
食道静脈瘤	－	1+	2+	3+
肝肺症候群	－	1+	2+	3+
門脈肺高血圧症	－	ND	2+	3+
門脈圧亢進症症状	－	1+	2+	ND
皮膚搔痒	－	1+	2+	3+
成長障害	－	1+	2+	3+
肝機能・血液データ	－	1+	2+	3+
肝機能・症状	－	1+	2+	3+
身体活動制限	－	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。

9. 鑑別診断

- 1) 原発性硬化性胆管炎
- 2) 閉塞性病変による肝内胆管拡張
- 3) 多発性肝嚢胞
- 4) 先天性胆道拡張症

10. 治療

A. 保存的治療

- ・逆行性胆管炎に対する抗菌剤治療
- ・門脈圧亢進症に対する食道静脈瘤治療
- ・肝性脳症や門脈肺高血圧症に対する薬物療法

B. 外科治療[6]

- ・難治性胆管炎をきたす部分について部分肝切除
- ・肝切除では除ききれない場合、肝移植を考慮

11. 確定診断後のフォローアップ指針

- 1) 腎機能とあわせて評価しながら、外科治療のタイミングを計っていく。
- 2) 予防的な抗菌剤内服による胆管炎の再燃予防が有効な場合がある。
- 3) 胆管癌の合併に注意を払い、定期的検査で早期発見を図る。

12. 成人期に至った患者のフォローに関する課題・予後

難治性胆管炎や門脈圧亢進症の管理を継続するとともに、腎機能障害の合併例では腎移植時期とのバランスをみながら方針を決めていく。また、肝病変は悪性でなくとも占拠性の性格を帯びており、肝予備能の低い例がある。肉体労働は困難であるなどの条件を念頭にフォローしていく必要がある。

また胆管癌の合併に注意を払う。

13. 文献

1. Arnon R, J.M., Perez-Atayde A, Suchy F., *Chapter 41. Fibrocystic liver disease. Liver Disease in Children*, 4th ed., 2014: p. 710-727.
2. 原田憲一、佐藤保則、中沼安二, 先天性非腫瘍性嚢胞性疾患：多嚢胞性肝疾患, *Caroli 病, 前期性肝嚢胞*. 肝胆膵, 2013. **66**(4): p. 671-679.

3. Halbritter, J., et al., *Identification of 99 novel mutations in a worldwide cohort of 1,056 patients with a nephronophthisis-related ciliopathy*. Hum Genet, 2013. **132**(8): p. 865-84.
4. 中西浩一、吉川徳茂、織毛病. 日児腎誌, 2012. **25**(2): p. 127-131.
5. 大河内信弘、福永潔、野口雅之ほか, 多発性肝嚢胞診療ガイドライン. 厚生労働科学研究費補助金「多発性肝のう胞症に対する治療ガイドライン作成と試料バンク構築」班報告書, 2013.
6. Mabrut, J.Y., et al., *Surgical management of congenital intrahepatic bile duct dilatation, Caroli's disease and syndrome: long-term results of the French Association of Surgery Multicenter Study*. Ann Surg, 2013. **258**(5): p. 713-21; discussion 721.

小児期に発症した肝内胆管減少症の全国調査にむけて

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、実態調査はまだ少ない。

本邦で本症に関する疫学調査は、小児領域に関する先行研究のみであった。今回、滝川班（難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究、H29-難治等（難）-一般-038）のご協力により成人領域を含めた調査が進行している

小児期発症の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。まずは本症の症候を呈する疾患の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 かどうかの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挙する通りである。

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。

先行研究（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、H26-難治等（難）-一般-082）では小児期発症の肝内胆管減少症に対しての全国調査で下記の結果が得られている。

本症が疑われる症例 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。予後不良例の検出を目指した調査であり、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。

症例の捕捉のため、今回は成人を対象とした調査について滝川班のご協力をいただいた。

B. 研究方法

1. 一次アンケート

滝川班（難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究、H29-難治等（難）-一般-038）のご協力により一次調査が行われた。日本肝臓学会役員・評議員、日本小児栄養消化器肝臓学会役員・運営委員、日本小児外科学会進呈施設・教育関連施設、日本肝胆膵学会高度技能専門医修練施設の国内 636 施設に質問状を送り、532 施設から回答があった。

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、以下の項目について二次アンケートへの協力を滝川班のご協力のもとに依頼した。

・基礎情報現在の年齢、性別、身長、体重、結婚の有無、就業・就学状況 疾患が原因で就業・就学に困難がある、「女性」の場合（月経周期、妊娠の有無、出産の有無、お子さんの人数、出産年齢、周産期トラブルの有無、妊娠中絶、流産、死産、肝酵素上昇（基準値上限の 1.5 倍以上）、胆管炎、門脈圧亢進症）

（以上は全疾患共通の質問）

本症については、小児期の二次アンケートに合わせ下記のように依頼した。

・新生児肝炎・アラジール症候群・PFIC などが除外されたかの確認

- ・それらの場合の遺伝子診断の有無
- ・肝外病変の有無
- ・胆管炎既往の有無
- ・肝生検の有無
- ・内服治療の有無
- ・内服ありの場合の内容確認
- ・肝移植の有無、再移植の有無
- ・PTCD 治療歴の有無
- ・ERCP（検査または治療）歴の有無
- ・胃または食道静脈瘤治療の有無
- ・脾摘の有無
- ・部分的脾動脈塞栓術の有無
- ・門脈体循環シャント手術の有無（TIPS を含む）
- ・食道離断術あるいは血行郭清術の有無
- ・発がんの有無
- ・発がんありの場合の詳細
- ・黄疸の有無
- ・横断ありの場合の持続性
- ・脾機能亢進症、肝肺症候群、門脈肺高血圧症、肝性脳症その他の有無
- ・（移植例で）移植合併症の有無

C. 研究結果

1. および 2. 一次および二次アンケートの状況

一次調査では本疾患に関して 6 施設から存在するとの返信があった。

二次調査の集計はいまなお進行中である。

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う。先行調査では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た精査を普及させる余地があると思われる。

今後症例の捕捉を目指し成人領域を含めた調査が必要と思われる。

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 なし

小児期発症原因不明肝硬変

研究分担者 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長

研究分担者 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

研究協力者 村上 潤 鳥取大学医学部附属病院小児科講師

研究要旨:小児期発症の原因不明肝硬変の病態を明らかにするため、小児期に発症し成人まで達した肝硬変症例の原因検索範囲を調査した。対象の8例中7例が肝移植 or 待機中と末期肝硬変であった。稀な代謝疾患を含む除外診断をより確実にを行うため、小児期発症の肝硬変に対する系統的な診断システム構築が必要である。

A. 研究目的

成人での原因不明肝硬変は高齢者に多く、その原因には burn out NASH が多いとされる。小児期発症の原因不明肝硬変は、成人発症の肝硬変とはその発症機序が大きく異なり、その病態を明らかにするため、小児期に発症し成人まで達した肝硬変症例の原因検索範囲を調査した。

B. 研究方法

小児期発症の原因不明肝硬変を一次調査で 26 例確認し、この 26 例中、20 歳以上まで生存した症例を対象に追加調査を行った。8 例から回答があり、その結果を解析した。肝硬変の診断基準は肝硬変診療ガイドライン 2015 に準じた。対象の臨床的背景と原因検索範囲、肝移植時あるいは現在の重症度を調査した。

（倫理面への配慮）

本研究は診療録からの情報収拾にて行ったため、研究対象者に新たな負担は生じていない。

C. 研究結果

該当症例は 8 例であった。

現在の年齢は 20-33 歳、2 例が男性、6 例が女性。5 例が肝移植後生存、1 例が肝移植待機中、1 例が肝移植後に死亡した。

残る 1 例は軽快し終診。肝移植適応の 7 例は、全例慢性肝不全、門脈圧亢進症を呈し、成長障害も 4 例に認めた。

検査で除外：Wilson 病 5 例、1 アンチトリプシン欠損症 3 例、チロジン血症 2 例であり、希な疾患である Alagille 症群、ミトコンドリア病、シトリン欠損症、PFIC、TJP2 異常症、先天性胆汁酸代謝異常症、Wolman 病、コレステロールエステル蓄積症、NP-C、自己免疫性肝炎、新生児ヘモクロマトーシスは主に臨床的に除外されていた。

肝移植時（待機例は現在）の重症度は、厚生労働省の身体活動制限分類「ウ」以上が 5 例と過半数を占め、慢性肝不全症状、身体活動制限も強かった。

D. 考察

今回対象となった症例のほとんどが移植施設でフォローアップされており、末期の肝硬変から肝移植を受けた、あるいは待機中の慢性肝不全症状の強い重症例であった。

肝硬変の原因疾患は検査で除外されている疾患はごく一部（Wilson 病など）であり、小児期発症の肝硬変に対する系統的な診断システム構築の必要性が明らかとなった。

E. 結論

小児期発症肝硬変症は肝移植が必要な重症疾患であることが多い。稀な代謝疾患を含む除外診断のための、系統的な診断方法の確立が望まれる。

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

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

先天性門脈欠損症・門脈体循環短絡症の成人の全国調査にむけて

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小児科主任部長

研究要旨

先天的な門脈欠損症もしくは低形成は、先天性門脈体循環短絡症の一つであり、門脈血が体循環で検出される。その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が、発生頻度の詳細は不明である。

マススクリーニングで発見された際は無症状例が多い。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しうるとされるが、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）、タイミングなどは現状では経験に基づいて実施されている。

本症の病因も不明であったが、胎児期発症とみられてきた。近年産科領域で胎児超音波によるスクリーニングが一般化し、本症は胎児期に診断されうる。そこで文献などを検索した結果、agenesis of the ductus venosus がよく一致すると判明した。すなわち本症の大部分は胎児期静脈管早期閉鎖による可能性があり、短絡血管を閉鎖する治療の有効例で肝発育がみられることとも矛盾しないと考えられた。今後検証が望まれる。

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、門脈体循環短絡が必ずみられる。短絡血管を通して肝臓で代謝されるべきガラクトースを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。

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。しかしながら成人後に血液透析導入を契機に肝性脳症をきたして診断される例や、成人後に精神疾患を疑われて長年の高アンモニア血症に気付かれる例、剖検で初めて気付かれる例などがあり、その自然歴は不明である。

現状では治療的介入の是非、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。

先行研究(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、H26-難治等(難)-一般-082)では小児に対しての全国調査で下記の結果が得られている。

- ・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な要する。

成人期の報告の多くは肝腫瘍の手術時に偶然見つけるものが多いが、肺高血圧症、肝肺症候群を呈している例もある。長期予後を明らかにする目的で、今回は成人を対象とした調査について滝川班のご協力をいただいた。

病因も長らく不明であったが胎児期に発症することに異論はないと思われる。近年産科領域で胎児超音波によるスクリーニングが一般化し、胎児期に診断されている本症症例がありうる。そこで網羅的文献検索を試みた。胎児期に発症する疾患と考えられること、門脈が関係すること、理論的成因として静脈管の早期閉鎖がありうることを念頭にキーワー

ドを選択しスクリーニングを行った。

B. 研究方法

1. 一次アンケート

滝川班(難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究、H29-難治等(難)-一般-038)のご協力により一次調査が行われた。日本肝臓学会役員・評議員、日本小児栄養消化器肝臓学会役員・運営委員、日本小児外科学会進呈施設・教育関連施設、日本肝胆膵学会高度技能専門医修練施設の国内636施設に質問状を送り、532施設から回答があった。

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、以下の項目について二次アンケートへの協力を滝川班のご協力のもとに依頼した。

- ・基礎情報現在の年齢、性別、身長、体重、結婚の有無、就業・就学状況 疾患が原因で就業・就学に困難がある、「女性」の場合(月経周期、妊娠の有無、出産の有無、お子さんの人数、出産年齢、周産期トラブルの有無、妊娠中絶、流産、死産、肝酵素上昇(基準値上限の1.5倍以上)、胆管炎、門脈圧亢進症)(以上は全疾患共通の質問)

本症については、小児期の二次アンケートに合わせ下記のように依頼した。

- ・シャント閉塞術実施施設(実施年齢、術式)
- ・肝移植の有無
- ・合併症の有無

肝肺症候群、低血糖発作、門脈圧亢進症、肺高血圧症、肝性脳症、肝腫瘍

- ・現在(または肝移植前)の重症度

神経系合併症・門脈圧亢進症・門脈肺高血圧症

3. 網羅的文献検索

PubMed、医学中央雑誌、Google サーチエンジンを対象に fetus, portal vein, ductus venosus、もしくはその日本語訳の 3 者を含む資料を求めて一次スクリーニングを行った。Google では画像検索を併用し、先天性門脈欠損症に類似した画像を目視でスクリーニングした。

C. 研究結果

1. および 2. 一次および二次アンケートの状況

一次調査では本疾患に関して 40 施設から存在するとの返信があった。

二次調査の集計はいまなお進行中である。

3. 網羅的文献検索

文献的検索のうち、PubMed の一次スクリーニングで 103 文献が、二次スクリーニングで 20 文献に絞った。そこで記載された疾患のうち、agenesis of the ductus venosus, ductus venosus agenesis が先天性門脈欠損症ないし低形成に最も近い解剖学的所見を示していた。

医学中央雑誌では一次スクリーニングで 64 文献が検出され、二次スクリーニングで本症と思われる疾患を記載した 8 文献を得た。

本症に対し産婦人科領域では静脈管無形成（症）静脈管欠損症の用語が用いられていた。

Google サーチエンジン画像検索で同様に検索し、上位 200 画像を目視で検索し、先天性門脈欠損症に類似した血管の画像所見を示す疾患として ductus venosus agenesis を得た。

D. 考察

本症で合併症の報告はあるものの無症状のまま成人することの多い疾患と思われ、どの

程度の介入をすべきかはまだ明確にされていない。

成人期の調査が進むことで小児期にどの程度の介入をすべきか判明する可能性がある。今後の調査の進展を待ちたい。

本症の病因は長らく不明であったが、胎児スクリーニングで見出される静脈管無形成症が本症に合致し、胎児期静脈管早期閉鎖が関与すると思われる。

本症の治療では門脈体循環短絡を縫縮・閉鎖することで門脈血流が増加して肝臓が成長する例が多く、胎児期の一時的な問題だけで門脈体循環短絡が形成されたとすれば矛盾なく理解出来る。全症例がこの仮説で説明されるのか、今後の検証が待たれる。

本症では英語名でも先天性門脈欠損症 (congenital absence of the portal vein) が用いられているが、IVR の進展とともに門脈造影では門脈が存在し、低形成のほうが適切な例が多いことが判明している。

以上を鑑みると、本症の今後の疾患名は、先天性門脈低形成（胎児期静脈管早期閉鎖ないし無形成症）などがより実態に近いと思われ、指定難病・小児慢性特定疾病などで用いる用語を選定する際は注意が必要と思われた。

E. 結論

先天性門脈欠損症ないし低形成は成人期の予後の調査を待って治療方針の策定を行う必要がある。

本症の病因は胎児期の静脈管早期閉鎖が関係する可能性が高く、今後検証するとともに疾患名は先天性門脈低形成（胎児期静脈管無形成症）など、より実態に近いものに改めることが望ましいと思われた。

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

参考資料

1) 工藤豊一郎 各論 12-16 先天性門脈欠損症．小児慢性特定疾病診断の手引き p.893-894. 2016. 診断と治療社.

(https://www.shouman.jp/disease/details/12_16_028/)

2) 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)

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

新生児ヘモクロマトーシス

研究分担者 工藤 豊一郎（茨城県済生会 水戸済生会総合病院 小児科）
乾 あやの（済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科）
研究協力者 水田 耕一（自治医科大学 移植外科）

研究要旨：新生児ヘモクロマトーシスは、稀少だが重篤な疾患である。肝臓や脾臓などの鉄沈着を認めることからヘモクロマトーシスという疾患名がついているが、その本態は、新生児期に低血糖や著明な凝固障害などで発症する肝不全である。平成 22 年から平成 26 年の 5 年間に於ける本邦の実態調査では 19 例の報告があったが、本邦の診断基準をすべて満たしている症例はわずか 2 例（11%）にとどまっていた。生存率は 74%（14/19）と予後は良好で、交換輸血などの内科的治療での生存率は 60%（6/10）、肝移植治療での生存率は 89%（8/9）であった。本邦における新生児ヘモクロマトーシスの発症頻度は約 25 万出生中 1 人であり、近年では、年間 4～5 例発症している。新生児に対する血液浄化療法の進歩や、新生児への生体肝移植技術の確立などにより、その予後は大きく改善したが、現在の診断基準は、煩雑で感度も低いことが判明した。今後、臨床現場に即した、明確で適切な診断基準の策定が望まれる。

A. 研究の目的

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患である「新生児ヘモクロマトーシス」に対し、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診療ガイドライン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的としている。

平成 29 年度は、実態調査と診断基準の適合性の検討（工藤・研究協力者水田）診断基準改定案の作成（乾・水田）を行った。

B. 研究方法

平成 27 年から平成 28 年にかけて、成育医療研究センター周産期・母性診療センターにて実施さ

れた「新生児ヘモクロマトーシスに対する実態調査（成育医療研究センター倫理委員会受付番号 934）」の結果を共有する形での解析を行った。一次調査は、全国の総合周産期母子医療センター（産婦人科、新生児科）臓器移植センターに対して全数調査を行った。それにより、平成 22 年から平成 26 年の 5 年間に於ける該当症例数と、該当症例がある場合の二次調査への参加の可否につき回答を得た。回収率は 71.2%（275 施設中 196 施設）であった。一次調査で二次調査に参加可能と返信のあった施設を対象に、各症例の臨床情報を収集した。調査期間中に 19 例の本邦の新生児ヘモクロマトーシス症例の集積が可能であった。19 例については詳細な三次調査を行い、各症例の

臨床経過についてデータ収集を行った。三次調査の内容は、患児の基本情報(在胎週数、出生体重、性別)、母体既往歴・妊娠経過、現診断基準(日本小児栄養消化器肝臓学会)での該当項目、同胞の有無・同胞内発症の有無、新生児に対する生後の治療、肝移植の有無、現在の状態、検査データ、画像検査の結果などであった。

(倫理面への配慮)本研究は「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って実施した。

C. 研究結果

1. 発症頻度

平成22年から平成26年の5年間に19例の報告であった。出生数からの計算では(19/518.9万)27.3万人に1人の頻度であった。

2. 現診断基準での該当項目

1)「出生直後からの全身状態不良(呼吸・循環不全など)、胎児発育遅滞、胎児水腫、肝不全徴候などを認める」に該当したのは12例(63%)であった。

2)「トランスフェリン飽和度が高値を示す」を認めたのは10例(53%)であった。

3)「他の原因による肝障害が否定される」を認めたのは12例(63%)であった。

4)「MRI T2強調画像で肝臓以外の臓器に鉄沈着を示唆する低信号を認める」に該当したのは3例(16%)だった。

5)「口唇小唾液生検により唾液腺組織に鉄沈着を認める」に該当した症例はいなかった(0%)。

6)「同一の母から出生した同胞が新生児ヘモクロマトーシスと診断されている」に該当したのは5例(26%)だった。

参考所見 a)「胎児期に流産や早産、子宮内発育不全、羊水過少、胎動不全、胎盤浮腫のいずれ

かが認められる」に該当したのは5例(26%)だった。

参考所見 b)「敗血症に起因しない播種性血管内凝固症候群」9例(47%)だった。

参考所見 c)「フェリチン高値」を認めたのは16例(84%)だった。

参考所見 d)「フェトプロテイン高値(100,000 ng/mL以上)」を認めたのは4例(21%)だった。

3. 同胞内発症

19例中9例(47%)に同胞を認め、9例中5例(56%)に同胞発症を認めた。

4. 出生後治療

出生後の治療は16例(84%)に行われた。内訳は、輸血14例(74%)、交換輸血10例(53%)、免疫グロブリン大量療法9例(47%)、抗酸化キレート療法7例(37%)、血漿交換5例(26%)、血液透析4例(21%)であった。

5. 肝移植

肝移植は9例(47%)に実施された。移植時年齢は日齢9~2ヶ月で、生体ドナーが8例、脳死ドナーが1例であった。

6. 予後

19例中14例が生存し、生存率74%であった。治療別では、内科的治療(肝移植なし)が60%(6/10)に対し、肝移植治療は89%(8/9)と良好であったが有意差は認めなかった($p=0.153$)。

D. 考察

新生児ヘモクロマトーシスは、稀少だが重篤な疾患である。肝臓や脾臓などの鉄沈着を認めることからヘモクロマトーシスという疾患名がついているが、その本態は、新生児期に低血糖や著明な凝固障害などで発症する肝不全である。近年、母体と胎児間の免疫反応が新生児ヘモクロマト

ーシスの原因と考えられており (GALD: gestational alloimmune liver disease) 重症例では、出生まで至らず原因不明の子宮内胎児死亡となる。同胞発症率が90%以上と極めて高いのが特徴であり、新生児ヘモクロマトーシスと診断された児を分娩した既往のある妊婦は、以後の生児獲得が極めて困難とされる。

本調査から平成22年から平成26年の5年間で新生児ヘモクロマトーシスの発症は19例であり、年次出生数からの計算では (19/518.9万) 27.3万人に1人の頻度であった。文献調査として、過去20年 (平成10年から平成29年) における国内の新生児ヘモクロマトーシスに対する論文・症例報告を収集し、86報告を確認した。出生数から算出すると (86/2165.5万) 25.2万人に1人の頻度であり、以上のことから、新生児ヘモクロマトーシスは本邦において年間100万出生中、4~5例発症していることが推測された。

本疾患に対する2008年までの本邦の内科的救命率は5%と極めて予後不良であったが (日本周産期・新生児医学会雑誌2008; 44: 139) 新生児に対する血液浄化療法の進歩や、新生児への生体肝移植技術の確立などより、その予後は大きく改善した。本調査でも、19例中14例が生存し (生存率74%) 交換輸血などの内科的治療で60% (6/10) 肝移植治療では89% (8/9) と良好であった。日本肝移植研究会における症例登録においても、10年生存率80% (8/10) と報告されており、「早期診断による内科的治療の導入、効果不良例に対する速やかな生体肝移植の実施」が、今後、本疾患における診療ガイドラインとなる可能性がある。

今回、実態調査を行った19例は、臨床経過、フェリチン値、家族歴、MRI所見、肝生検や肝移植時の摘出肝病理所見などより、新生児ヘモクロマトーシスと診断された。現在本邦で用いられている新生児ヘモクロマトーシスの診断基準は、平成

26年10月に日本小児栄養消化器肝臓学会が策定したものである。その診断基準では、1) 出生直後からの全身状態不良、胎児発育遅滞、胎児水腫、肝不全徴候などを認める。2) トランスフェリン飽和度が高値を示す。3) ほかの原因による肝障害が否定される。をすべて満たし、4) MRI T2強調画像で肝臓以外の臓器に鉄沈着を示唆する低信号を認める。5) 口唇小唾液生検により唾液腺組織に鉄沈着を認める。6) 同一の母から出生した同胞が新生児ヘモクロマトーシスと診断されている。のいずれかを満たす、というものである。本調査の19例を診断基準にあてはめてみると、該当するのはわずか2例 (11%) に過ぎなかった。この原因は、必須項目となっているトランスフェリンの検査率の低さ (53%) や、口唇小唾液生検による鉄沈着の証明率の低さ (0%) が挙げられる。また、現在の診断基準では、新生児ヘモクロマトーシスによる胎児死亡例や早期新生児死亡例の診断が困難であることや、「子宮内発育不全」や「胎動不全」など、診断基準の医学用語としては、適切でないものが含まれているなどの指摘もあり、臨床現場に即した、明確で適切な診断基準の策定が望まれる。

海外で用いられている新生児ヘモクロマトーシスの診断基準では、1) 家族歴 and/or 出生前診断で羊水過少、胎動不全、胎盤浮腫、子宮内発育不全のいずれかを認める、2) フェリチン高値、3) 肝臓および網内系臓器以外の臓器での鉄沈着の組織学的証明、4) MRIで肝外の鉄沈着の証明、のうち二つを満たす (Liver Transplant 2005; 11: 1417)。または、新生児期の肝不全、凝固異常を認め、1) MRIで肝以外の鉄沈着の証明、2) 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、のうち一つを満たす (J Pediatr 2009; 155: 566) が報告されている。いずれも、新生児ヘモクロマトーシスの特徴である同

胞発症(家族歴)と臓器の鉄沈着を重視している。

これらの解析結果と海外の診断基準を参考に、平成30年度には、新生児ヘモクロマトーシスの診断基準の具体的な改定案をいくつか作成し、関連学会の評議委員会や学術委員会での承認や学会ホームページへの公開、パブリックコメントの公募などへ進める予定である。

E. 結論

本邦における新生児ヘモクロマトーシスの発症頻度は約25万出生中1人であり、近年では、年間4~5例発症している。新生児に対する血液浄化療法の進歩や、新生児への生体肝移植技術の確立などより、その予後は大きく改善したが、現在の診断基準は、煩雑で感度も低いことが判明した。今後、臨床現場に即した、明確で適切な診断基準の策定が望まれる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

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

先天性高インスリン血症に関する研究

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枢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、盲目的な膵垂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、昨年度小児内科・小児外科の協力により minds の手順に沿って診療ガイドラインを作成したが、今年度はより広範囲に本ガイドラインを周知するため、ガイドラインの minds ライブラリへの公開、英文版の作成、投稿、公表を行ったほか、書籍化、解説論文の作成、出版を行った。さらに、次期改訂に備えて、わが国におけるより良いエビデンス集積のために本邦で行われた外科治療の全国実態調査を行ったほか、診断のためのバイオマーカーのカットオフ値を多施設からのデータを集積して報告、提案した。

分担研究者

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）

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に作成した診療ガイドラインのより広範な使用を目指し、国内外に向けて広報活動を行った。また、今後の改訂に向け、この領域のより質の高いエビデンスを集積するため、本症の診断精度を上げるための低血糖時バイオマーカーのカットオフ値の検討と、わが国における外科治療の実態調査を行った。

先天性高インスリン血症の診断は、特に乳児期以降発症の場合はインスリン上昇が比較的軽度で容易でないことが多い。本研究では多数症例について、低血糖時のインスリン、ケトン体、遊離脂肪酸などのバイオマーカーを収集し、適切なカットオフ値を設定することを目的とした。

また、外科治療に関して、18FDOPA-PET 検査が

わが国でも施行されるようになり、先天性高インスリン血症の限局性過形成性病変が診断されるようになってきたことを受けて、現在のわが国における先天性高インスリン血症の外科手術症例の実態を把握することを目的として研究を企画した。

B 研究方法

昨年度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をより広範囲に周知するため、下記の活動を行った。

- (1) 英文版の作成
- (2) Minds ガイドラインライブラリに掲載
- (3) 書籍として出版
- (4) 解説論文の公開

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下記の活動を行った。

- (1) 診断のためのバイオマーカーカットオフ値の検討

大阪市立総合医療センター、東京都立総合医療センター、春日井市民病院において取り扱った先天

性高インスリン血症 298 例について、低血糖時のインスリン、遊離脂肪酸、ケトン体分画のデータを集積した。また、コントロールとして高インスリン血症以外の原因による低血糖をきたした 58 例のデータを同様に集積し、診断のためのカットオフ値を決定した。これは、過去世界最多の報告例の集積である。

(2) わが国における外科手術を施行例の実態調査

わが国において、先天性高インスリン血症による低血糖で治療が必要となった患児のうち、18FDOPA-PET 検査を施行したのちに手術治療を受けた患児の実態を把握するために、全国アンケート調査を施行した。調査対象とした施設は、日本小児外科学会が認定している、小児外科認定施設とその関連施設の全国 159 施設として、まず一次調査を施行し、18FDOPA-PET 検査を施行したのちに手術治療を施行した症例の有無を調べた。アンケート項目：患児の調査時年齢、性別、手術時年齢、遺伝子検索の有無とその結果、術前診断検査の結果（18FDOPA-PET 検査、ASVS（arterial stimulation venous sampling test）、術前診断、手術術式、手術中の診断法（肉眼的所見、超音波検査、術中迅速診断）とその有効性、術中合併症、術後合併症、最終病理診断。

（倫理面への配慮）

ガイドライン周知のための活動では、既作成のガイドラインの広報のみで、個人情報を取り扱っていない。バイオマーカーカットオフ値の作成については、大阪市立総合医療センター臨床研究倫理委員会の承認を得た。また、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審査の承認を得（研究番号：1332 号）またアンケート施行には日本小児外科学会の承認を得て施行した。

C 研究結果

上記について下記の結果（成果）を得た。

ガイドライン周知に関して

- (1) 英文版を作成し、peer review journal に投稿、採択、出版された
- (2) 日本医療機能評価機構のガイドライン評価を受け、Minds ガイドラインライブラリに掲載された
- (3) 日本小児内分泌学会ガイドライン集の一部として収載し、出版された。
- (4) 医学雑誌記事の一部としてガイドラインの解説論文を公開した。

新規エビデンスの収集に関して

- (1) 低血糖時バイオマーカー
本症とコントロールの比較では、低血糖時の血糖 30 vs 46.5 mg/dL、インスリン 9.9 vs 感度以下 μ U/mL、ヒドロキシ酪酸 17.5 vs 3745 μ mol/L、遊離脂肪酸 270.5 vs 2660 μ mol/L であった。診断の困難なことが多い生後 5 か月以降では、低血糖時のインスリン $> 1.25 \mu$ U/mL, FFA $< 1248 \mu$ mol/L, ヒドロキシ酪酸 $< 2000 \mu$ mol/L をカットオフとすると感度 (97.5, 96.2, 95.2%)、特異度 (84.2, 89.3, 92.3%) となり、良好に診断できた。

(2) 外科治療

123 施設から回答を得た (77.4% の回答率)。症例があると回答した施設は 6 施設で、症例数は 14 例であった。この 6 施設には、二次調査として、以下に掲げるような診断治療に関する詳細な情報を質問して 6 施設すべてから回答を得た (100% 回答率)。結果 (別添: 図 (資料 1)、表 (資料 2)): 手術を施行した 14 例の患児の年齢分布は、0 歳から 11 歳で平均 4.9 歳であった。10 例は男児、4 例が女児であった。遺伝子検索の結果は、10 例が父方の ADCC 遺伝子の変異を認め、3 例が父方の KCNJ11 遺伝子の変異を認めた。1 例は ADCC8 遺伝子や KCNJ11 遺伝子の異常が検出されなかった。

18FDOPA-PET 検査では、1例にびまん性取り込みありと診断され、1例では取り込みなしと診断されたが、この2例はASVS検査でそれぞれ尾部限局性病変、頭部限局性病変と診断されて手術治療の適応とされた。他の12例では18FDOPA-PET 検査で限局性病変と診断されて手術治療がされた。6例は頭部病変、1例は頭・体部病変、2例は体・尾部病変、3例は体部病変であった。びまん性病変と診断されて手術を施行した症例はなかった。これらの病変特定は、本研究の分担研究者である増江医師が開発した pancreas percentage theory にのっとり診断されたものである。手術時年齢は、2か月から23か月まであり、平均は8.7歳であった。そして、14例中12例は1歳以下で手術がされていた。

手術術式は、4例で核出術が施行されていた。そのうち3例は頭部病変、1例は体部病変であった。また2例では1回目の核出ののちに追加で病変の切除がされていた。しかし3例では切除断端の病変が陰性であることが確認できていなかった。他には、4例で体尾部切除、1例で尾部切除、4例で頭部切除、空腸を使用したルーワイ再建術、1例では鉤部、体尾部切除（85%切除）が行われていた。

術中病変診断には、肉眼所見が10例で病変同定に有効であったと回答し、超音波検査は7例で施行されたが1例でのみ有効であったと回答された。術中凍結切片による診断は14例すべてに施行されて、すべて有効であったと回答された。

最終病理診断は、6例が頭部病変、2例が頭・体部病変、1例が尾部病変、3例が体部病変、2例が体・尾部病変であった。術前18FDOPA-PETで限局性病変と診断された12例中11例は術前診断された病変が術後最終病理病変と一致していた。1例は、術前に頭部病変と診断され、術後病理で頭・体部病変と診断された（false negative）。

合併症としては、術中には1例で胆管損傷があり修復がされていた、また、術後に胃幽門通過障害

が遷延して幽門形成術が施行された症例が1例あった。創部感染が1例で認められた。術後に一過性に低血糖を示した症例は3例あり、術後間もない1例では現在も低血糖がみられていた。術後高血糖になった症例はなかった。

D 考察

本疾患では新生児、乳児期の管理が患者予後に大きな影響を与えるが、希少疾患であるため、各医療施設における経験数は乏しいのが現実である。従って診療ガイドラインの役割は極めて重要である。我々が作成したエビデンスベースの診療ガイドラインは国際的にも初めてのものであり、英文版の作成を始め、国内外で公開した。

しかしながら、超希少疾患である本症の診断と治療については十分なエビデンスが不足しているのも事実である。診断面では、乳児期以降の本症が正しく診断されていないことが多く、海外の総説にあげられるカットオフ値も単独施設の小規模な経験によるものがほとんどである。本研究で設定することができたカットオフ値は今後の本症診断に大きく寄与するものと考えられた。

また、外科治療について、わが国では、検索し得た限りでは18FDOPA-PET 検査が導入されてから、14例が手術治療を施行されており、そのすべてが限局性病変と診断されて手術治療が施行されていた。びまん性病変に対しては、内科的治療が施行されている可能性が示された。また18FDOPA-PET 検査は多くの症例でその病変分布を正確に検出できていたが、術中に切離線を決めるためには、術中迅速診断は欠かせない検査であることも示された。これは、病変が皮膜をかぶっておらず、タコ足状の分布を示すことがあるために切除断端の陰性を示すことが重要であるという従来から指摘されている注意点を裏打ちする結果であった。また核出術では、切除断端の病変陰性を確認することが難しく、病理診断も断端陰性との確定診断に至っていない症例が多いこ

とが明らかとなり、核出という術式選択する際には注意が必要である。断端陰性が証明されない場合には、追加切除を行うと主膵管損傷の可能性があるため、膵部分切除に移行することが無難ではないかと考えられた。

また今回の結果からは、びまん性病変では手術治療が行われていないことが想像されるが、この場合には内科治療が妥当なのか、あるいは手術治療を導入すべきなのかについては結論が出せないと考えるので、今後の症例集積が重要と考えている。

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。一方、希少性ゆえのエビデンスの乏しさもあり、今後さらにエビデンスを集めて改訂していく必要がある。そのために、外科、内科双方から新たなエビデンスの収集を行い一定の成果を上げることができた。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

(1) Yorifuji T, et al. Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2017; 26 (3): 127-152

(2) Sakakibara A, et al. Diagnosis of congenital hyperinsulinism: Biochemical profiles during hypoglycemia. *Pediatr Diabetes*. 2017 Jun 9. doi: 10.1111/pedi.12548.

(3) 依藤 亨 先天性高インスリン血症診療

ガイドライン 小児科臨床 2017; 70: 153-159.

(4) 日本小児内分泌学会・日本小児外科学会 先天性高インスリン血症診療ガイドライン 小児内分泌学会ガイドライン集 pp248-275, 中山書店(東京)2018.2.15 刊行

(5) Yutaka Kanamori, Toshihiko Watanabe, Tohru Yorifuji, Michiya Masue, Hideyuki Sasaki, Masaki Nio. Case series of congenital hyperinsulinism treated by surgical resection of the hyperplastic lesion which had been preoperatively diagnosed by 18FDOPA-PET examination in Japan: a nationwide survey. (submitted for publication)

2 学会発表

(1) 2017.04.21 榊原杏美ほか 小児における高インスリン性低血糖症診断時の臨床検査値についての検討 第90回日本内分泌学会(京都)

(2) 2017.09.30 榊原杏美ほか 小児における高インスリン性低血糖症診断時の臨床検査値についての検討. 第51回日本小児内分泌学会(大阪)

(3) 2017.10.13 川北理恵ほか 先天性高インスリン血症の診断: 低血糖時の生化学プロフィールの検討 第59回日本先天代謝異常学会(川越)

(4) 2018.05.23-25 金森豊、渡辺稔彦、佐々木英之、仁尾正記. 18FDOPA-PET 検査を施行し手術治療を行った先天性高インスリン血症症例のわが国における現状調査. 第55回日本小児外科学会学術集会、(新潟、発表予定)

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1_18FDOPA-PET検査を施行して病変部位を指摘された12例の児の、
18FDOPA-PET検査の結果、手術による切除範囲、病理学的な病変部位の広がりへの対応関係

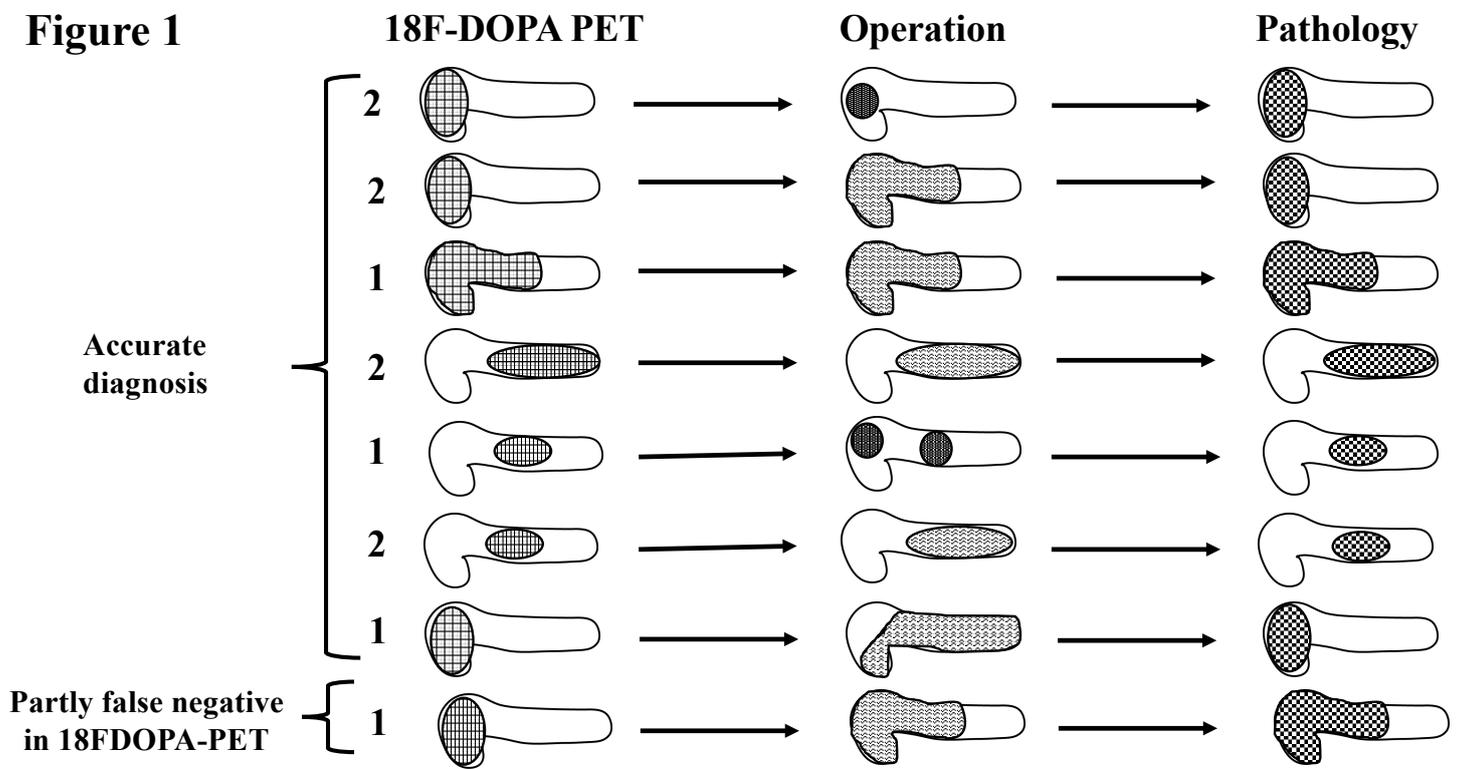


表 1_手術治療を施行した14例の児の臨床的、病理学的データ

Table. 1 Clinical and pathological profile of the 14 patients who underwent surgical treatment

Pt.No.	Gender	Gene Mutation*	PET Dx.	ASVS**	Age at operation	Operative procedure	Ultrasound Exam.	Macroscopic Appearance***	Frozen Section Diagnosis***	Pathological diagnosis
1	M	<i>P-ABCC8</i>	H	-	6Mo.	H,B	+	effective	effective	H
2	M	<i>P-ABCC8</i>	B,T	+	11Mo.	B,T	-	effective	effective	B,T
3	M	<i>P-KCNJ11</i>	B	-	7Mo.	B,T	+	effective	effective	B
4	F	<i>P-ABCC8</i>	B	-	10Mo.	B,T	-	effective	effective	B
5	F	none	H	-	10Mo.	H,B	+	effective	effective	H,B
6	M	<i>P-KCNJ11</i>	B,T	-	4Mo.	B,T	+	effective	effective	B,T
7	F	<i>P-ABCC8</i>	H	+	19Mo.	Enucleation(H)	-	effective	effective	H
8	M	<i>P-ABCC8</i>	diffuse	+	23Mo.	T	-	not effective	effective	T
9	M	<i>P-ABCC8</i>	B	+	2Mo.	Enucleation(H,B)	-	effective	effective	B
10	F	<i>P-ABCC8</i>	Not detected	+	8Mo.	Enucleation(H)	-	effective	effective	H
11	M	<i>P-ABCC8</i>	H	-	6Mo.	H,B	+	effective	effective	H
12	M	<i>P-ABCC8</i>	H,B	-	6Mo.	H,B	-	not effective	effective	H,B
13	M	<i>P-KCNJ11</i>	H	-	3Mo.	H,B,T(85% resection)	+	effective	effective	H
14	M	<i>P-ABCC8</i>	H	-	7Mo.	Enucleation(H)	+	not effective	effective	H

*: p means paternal hemi-allele mutation, **: arterial stimulation venous sampling test,*** effective means "effective to detect the focal lesion" H: head and/or uncus, B: body, T: tail, of pancreas

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・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）、神田康司（名古屋第二赤十字病院小児アレルギー科・部長）、相馬義郎（国際医療福祉大学薬学部/基礎医学研究センター・教授）

研究要旨 嚢胞性線維症（cystic fibrosis: CF）登録制度には、現在、40名の患者を受け持つ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集積された登録患者の臨床情報などをもとに、“嚢胞性線維症の診療の手引き [改訂 2 版]”と“嚢胞性線維症患者の栄養ケア”を発刊した。今後も「嚢胞性線維症患者と家族の会」と合同の情報交換会を継続して開催し、医療ニーズに答えていく。CF 治療薬の高力価リパーゼ製剤、ドルナーゼ α およびトブラシン吸入薬の市販後調査では、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、膵外分泌不全の判定に必要な便中膵エラスターゼ測定は、保険承認されていない。CFTR 遺伝子の両アレルに重度の遺伝子変異がある患者は、早期に治療を開始して肺病変の進行を防ぐ必要があるため、医療費助成の対象となるよう重症度分類の改訂を要望していく。

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が、日本を含むアジア人種では稀である。そのため、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 (www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/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、便中エラスタ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に公開し、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。また、CF 患者の診療に携わる医療関係者、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を保つために、2015 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。

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 種類の 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 (リパクレオン ® 、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、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 (プルモザイム ® 、2012 年承認) により分解され、痰の咯出が改善される。トブラマイシンの定期的吸入療法 (トービー ® 、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。「嚢胞性線維症に関する会議」(2012 年) において、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) の検証を目的として、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。

CF の診断には汗の Cl^- 濃度の測定が必須である。国際的な標準法はピロカルピンイオン導入法であり、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いる。CF の膵の障害は胎生期に始まり、約 80% の患者は、幼児期に腺房細胞機能がほとんど失われ PI となる。約 20% の患者は膵外分泌機能が残存する (pancreatic sufficiency: PS)。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。本検査もわが国では未承認であるため、みよし市民病院にて測定サービスの提供している。

現行の CF の重症度分類 (次ページの表) では、呼吸器異常を肺機能検査の % 予測 1 秒量で、栄養障害を BMI (18 歳以上) あるいはパーセントイル BMI (18 歳未満) で判定する。肺機能検査の施行が難しい 6

歳以下の患者をどう評価するか、比較的軽症だが遺伝子型から Stage-4 への進行が予想される患者が医療費助成の対象とならない、という問題がある。実態を反映しているか検討のうえ、必要であれば改訂していく必要がある。

Stage-0	呼吸器異常および栄養障害が無い
Stage-1	呼吸器異常が無く栄養障害が軽度
Stage-2	呼吸器異常が軽度または栄養障害が中等度
Stage-3	呼吸器異常が中等度または栄養障害が重度
Stage-4	呼吸器異常が重度

[呼吸器異常]

正常	>90%以上
軽度	70%~89%
中等度	40%~69%
重度	<40%

[栄養障害]

	18歳未満 (パーセントイル BMI)	18歳以上 (BMI)
正常	>50	>22
軽度	25~49	18.5~21.9
中等度	10~24	16~18.4
重度	<10	<16

留意事項

- Stage-3 以上を医療費助成の対象とする。
- 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
- 症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

診療ガイドラインについては、難治性膵疾患に関する調査研究班が、2008 年に“膵嚢胞線維症の診療の手引き”を発刊した。その後、CF 治療薬が日本でも使えるようになり、日本人 CF 患者に特有の CFTR 遺伝子変異が明らかになり、診断される患者さんが徐々に増えてきたため、今年度、改訂版を作成した。また、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。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ため、“嚢胞性線維症患者の栄養ケア”を作成した。

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、5 年目となる。また、本年度は、7 名の CF 患者の CFTR 遺伝子解析を実施した。

2. CF 情報交換会

2017 年 9 月 2 日に名古屋大学野依記念学術交流館において、第 3 回 CF 情報交換会を開催した。

3. 新規承認薬の市販後調査

対象期間は 2017 年 1 月から 2017 年 12 月末までの 1 年間とした。対象はパングレアチン製剤(リパクレオン®、エーザイ株式会社/EA ファーマ株式会社)、ドルナーゼアルファ(プルモザイム®、中外製薬株式会社)およびトブラマイシン吸入用製剤(トービー®、ノバルティスファーマ)の製造販売を行った 3 社である。電子メールにて 2017 年 12 月末時点の登録患者数を確認した。

4. 汗試験と便中膵エラスターゼの施行状況

汗中のクロライドイオン(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。便中膵エラスターゼはモノクローナル抗体を用いた迅速試験(Pancreas Elastase 1 Quick、ScheBo 社)により測定した。

5. 現行の重症度分類基準の妥当性の検討

CF 登録制度のデータを用いて妥当性を検討した。

6. 重症度分類基準の改訂案の作成

7. “嚢胞性線維症の診療の手引き[改訂 2 版]”の発刊

8. “嚢胞性線維症患者の栄養ケア”の発刊

(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(2012-0310-2、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。「膵嚢胞線維症に関する会議(2012 年)」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

現在は、40名の患者さんを受け持つ主治医が参加している。本年度は、7名のCF患者のCFTR遺伝子解析(全 exon シーケンスとゲノム・リアレンジメント解析)を実施した。

年齢	性別	CFTR 遺伝子変異-1	CFTR 遺伝子変異-2	汗中 Cl ⁻ (mM)	腠外分泌機能
0	女	F508del	F508del	未	PI
0	女	Q1352H	L1156F	未	PS
1	男	N1303K	Q1352X	未	PI
1	女	dele 16-17b	dele ?-intron 1	126	PI
4	男	F508del	F508del	97	PI
11	男	dele 16-17b	dele ?-intron 1	120	PI
16	男	鼻粘膜 CFTR mRNA の減少		63	PS

2. CF 情報交換会プログラム

- 13:00 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
- 13:15 症例報告
川瀬真弓 北九州総合病院
- 13:30 汗試験と腠外分泌機能検査
成瀬 達 みよし市民病院
- 13:45 ある嚢胞性線維症患者さんの食事の実際
- 13:55 嚢胞性線維症の栄養評価
藤木理代 名古屋学芸大学
- 14:10 腸内フローラと栄養ケア
黒川有美子 高松赤十字病院
- 14:30 移植してから6年9ヶ月
足立明弘
- 14:50 わが国の変異 CFTR に対する分子治療薬の可能性
相馬義郎 国際医療福祉大学
- 15:05 休憩
- 15:15 小グループ(主治医、栄養士、メディカルスタッフ、家族会)に分かれての意見交換
栄養ケアの実際
甲村亮二 名古屋第二赤十字病院

- 15:40 各グループからの報告、全体討論
- 15:55 閉会の挨拶
竹山宜典 近畿大学
- 16:00 閉会
意見交換会“画像診断による呼吸器病変の重症度判定基準”
吉村邦彦 三井記念病院

参加者は、42名(主治医12名、看護師3名、管理栄養士5名、薬剤師2名、患者さんとご家族10名、相談医4名、登録制度事務局4名、その他2名)であった。当日の様子は、朝日新聞に掲載された(<https://www.asahi.com/articles/ASKCG0BTMKCFU BQU01D.html>)。

3. 新規承認薬の市販後調査の登録患者数

2017年のCF新規治療薬の登録患者数			
治療薬	リパクレオン®	プルモザイム®	トービイン®
発売日	2011/8/31	2012/6/8	2013/1/9
調査時期	2017/12/31	2017/12/31	2017/12/31
新規登録患者数	2	6	2
前年度から継続	17	19	9
中止/中断	0	3	0
死亡による中止	1	2	0
その他(転院)	1	0	2
調査時点の患者数	17	22	11
副作用	0	1	0
有害事象	20	26	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			

リパクレオン®は2017年12月末時点で17例に使用されていた。2017年の新規登録患者は2例であった。中断例はなかったが、死亡1例、転院など1例があり、服用中の患者数には変化がなかった。有害事象は20件の報告があったが重篤な副作用の報告はなかった。

プルモザイム®は2017年12月末時点で22例に使用されていた。中止は3例あり、その理由は死亡2例、副作用1例であった。副作用は2012年から累積7件(発声障害、呼吸困難、咯血、発熱、発熱、口腔

咽頭痛、上室性徐脈)あったが、すべて非重篤であった。また、本剤の輸入販売会社から輸入価格が薬価を上回っているとの情報提供があった。本剤を長期的に患者に提供するためには、対策が必要な課題である。

トブラマイシン吸入用製剤(トービイ®)は2017年12月末時点で11名に使用された。新規登録は2例、中止が0例であった。有害事象の報告はなかった。

4. 汗試験と便中膵エラスターゼの施行状況

みよし市民病院では、2013～2017年までの5年間に、全国の医療機関よりCF疑いの患者25名の検査依頼を受けた。呼吸不全などにより来院が困難な患者については、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84回)による副作用は認めなかった。2017年度は7名に汗試験を施行し、5名が異常高値、1名が境界を示し、6名がCF確定と診断された。米国では2017年に嚢胞性線維症の診断ガイドラインが改定された(Farrell, J Pediatr 2017)。新しいガイドラインでは、汗のCl⁻濃度の境界値の値が30-59 mmol/Lに改定された。日本人は白人に比べてCFTR Cl⁻チャンネルの機能が下がる多型が多い(Fujiki, J Med Genet 2004)。また、指先クロライド試験の結果では、境界値を40 mmol/Lから30 mmol/Lに下げると、健常人でも境界領域と判定される割合が50%を超えることが予想される(Naruse, Pancreas 2004)。今後、わが国の基準を改定する必要があるのか、検討の必要がある。

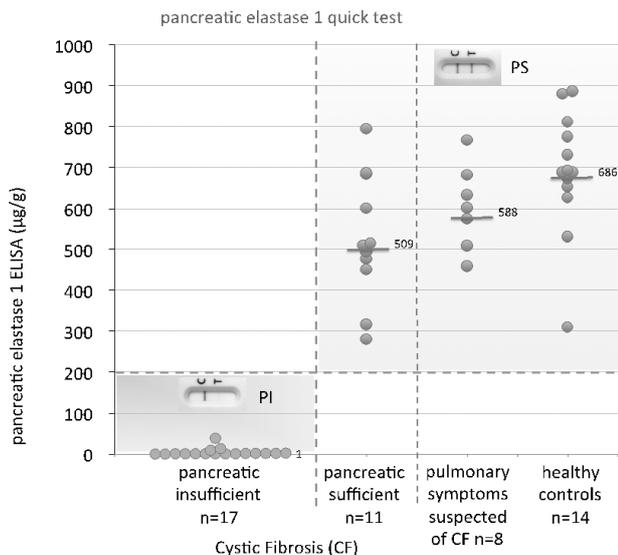
性別	年齢	居住県	Cl ⁻ (mmol/L)		診断	対応
			右	左		
男	5	神奈川県	38	32	CF疑い	来院
男	15	秋田	63	63	CF	来院
男	10	福岡	120	120	CF	来院
男	29	福岡	55	53	CF	派遣(酸素療法)
女	5	大分	126	131	CF	派遣
女	1	福岡	119	119	CF	派遣
男	11	東京	123	88	CF	来院

CF登録制度に基づき、みよし市民病院は便中膵エラスターゼ測定依頼を受けている。これまで便中膵エラスターゼ濃度はELISA法により測定してきた(Naruse, J Gastroenterol 2006)が、この方法の問題としては、測定に2日間要すること、1検体の測定でも

標準曲線の作成や測定間の変動を把握するための標準検体が必要なことがある。測定費用を考慮すると検体がある程度集まった時点でまとめて測定することとなり、結果を早く知りたいという患者と主治医の要望に応えることができなかった。最近、膵エラスターゼ濃度を迅速に測定するキットが開発され、CFの膵外分泌機能の迅速診断に有用であると報告された(Walkowiak, J Cyst Fibros 2016)。そこで、本年度から、迅速試験により膵外分泌不全の有無を判定し、主治医に2日以内に結果を報告している。迅速試験の判定結果は、後日、ELISAによる定量試験で確認した。本年度は11例の測定依頼を受け、5例がPI、6例がPSと判定された。

性別	年齢	居住県	膵外分泌機能
男	15歳	秋田	PS
女	6歳	神奈川県	PS
女	5歳	大分	PI
女	2ヶ月	大分	PI
女	1ヶ月	千葉県	PS
女	1ヶ月	兵庫県	PS
男	10歳	福岡	PI
女	1歳	福岡	PI
男	7ヶ月	東京	PI
女	9ヶ月	北海道	PS
女	4ヶ月	愛知	PS

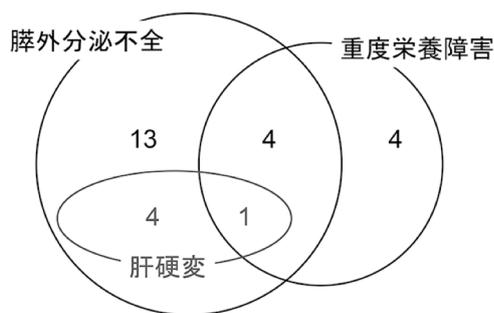
わが国のCF患者(n=28)、CF疑い患者(n=8)および健常児(n=14)において便中膵エラスターゼ濃度を迅速試験により測定し、ELISA法による定量値による判定と比較した(成瀬, 膵臓 2017)。PIを伴うCF患者(n=17、男性10名、年齢の中央値6.2:範囲0.7-25.3歳)の迅速試験は全て陽性であり、定量試験の中央値は0.8(0-38.6) μg/gであった(下図)。一方、PSの患者(n=11、男性7名、年齢25.5:8.9-37.1歳)では、迅速試験は全て陰性であり、定量試験は510(280-795) μg/gであった。CF疑い患者(男性5名、年齢6.6:0.2-39歳)は全て陰性、定量値は588(458-766) μg/gであった。健常児(男性9名、年齢中央値7.8:範囲0.1-18.3歳)の定性試験は全て陰性、定量値は686(309-883) μg/gであった。以上の結果から、迅速試験により本症の膵外分泌不全の判定が可能と判断した。



5. 現行の重症度分類基準の妥当性の検討
CF 登録制度で臨床症状が把握されている 36 例のうち、Definite は 31 例、Probable は 5 症例。Definite のうち、遺伝子型から CFTR 機能がほぼ喪失していると推定されるのが 21 例、CFTR 機能が残存していると推定されるのが 10 例。CFTR 機能喪失例は、Stage-1 から 4 までほぼ均等に分布していた(下表)。

	Definite CF		Probable CF
	CFTR 機能 ほぼ喪失	CFTR 機能 残存	
Stage-0	0	0	0
Stage-1	5	0	0
Stage-2	5	1	0
Stage-3	5	5	3
Stage-4	6	4	2

PI(判定は、便中エラスターゼ、脂肪便、CTでの膵萎縮)を伴うのは 22/36 例(下図)。22 例のうち重度栄養障害(Stage-3 相当)は 5 例のみで、ほとんどの患者さんがリパクレオン®を服用しているためかと思われる。一方、PS の患者でも 4 例に重度栄養障害が見られ、強い呼吸器症状による消耗に起因する。



(いずれも当てはまらない: 10)

6. 重症度分類基準の改訂案

Stage-0	呼吸器障害および栄養障害が無い
Stage-1	呼吸器障害が無く栄養障害が軽度
Stage-2	呼吸器障害が軽度または栄養障害が中等度
Stage-3	呼吸器障害が中等度または栄養障害が重度
Stage-4	呼吸器障害が重度

ただし、CFTR 遺伝子の両アレルに重度の遺伝子変異がある患者は、早期に適切な治療を開始しないと確実に Stage-4 へ進行していくことが分かっているため、Stage にかかわらず医療費助成の対象とする。

[呼吸器障害]

	肺機能 (%FEV1)	酸素飽和度 SpO ₂ (大気下)	胸部画像 所見
正常	≥90%	≥96%	所見無し
軽度	70%~89%		1~2 項目 有り
中等度	40%~69%	91~95%	3~4 項目 有り
重度	<40%	≤90%	5 項目有り

注 1: 緑膿菌下気道感染症がある場合は、重症度を 1 段階上げる。

注 2: 複数のデータがある場合は、最も重いもので判定する。

- 6 歳以上の小児ないし成人では、肺機能検査の%予測 1 秒量(%FEV1)に基づいて判定する。
- 6 歳未満の乳幼児や 6 歳以上でも肺機能検査を施行できない場合は、大気下の酸素飽和度(SpO₂)または CT での胸部画像所見(CT の施行が困難な場合は胸部単純 X 線)で判定する。
- 標準 1 秒量(FEV1 予測値)は、日本呼吸器学会あるいは日本小児呼吸器疾患学会の計算式を用いて、性別、身長、年齢によって算出する。
- 胸部画像所見は、気管支拡張、気管支壁肥厚、粘液栓、肺過膨張、肺実質影の 5 項目とする。

[栄養障害]

	体格		膵外分泌不全	肝障害
	18 歳未満 (パーセント イル BMI)	18 歳以上 (BMI)		
正常	>50	>22	—	—
軽度	25~49	18.5~21.9	—	—
中等度	10~24	16~18.4	—	胆汁うっ滞 型肝機能障 害

重 度	<10	<16	有り	肝硬変
複数のデータがある場合は、最も重いもので判定する。				

7. “嚢胞性線維症の診療の手引き[改訂2版]”



8. “嚢胞性線維症患者の栄養ケア”の発刊
管理栄養士が病態に応じた栄養ケアを行うことができるよう、疾病の成り立ち、診断基準、病態、栄養アセスメント法、栄養障害と重症度判定、栄養管理法、栄養ケアの実践例などを示した。

目次

1、嚢胞性線維症とは	5
2、診断基準	7
3、病態	9
4、栄養ケア	
4-1、栄養アセスメント	10
4-2、栄養障害と重症度判定	10
4-3、栄養管理	13
4-4、合併症と栄養管理	13
5、栄養状態の現状	16
6、米国における栄養ケア	19
7、栄養ケアの実践例	
症例報告①	22
症例報告②	24
8、CF情報交換会	35
巻末資料（年齢、性別 BMI パーセントイル表）	39

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 (膵外分泌不全の場合)	骨量、血中脂溶性ビタミン濃度: 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)

CF 患者の栄養管理	
膵消化酵素補充剤* (リパクレオン等)	毎食後(間食を含む)服用する。食事が長時間におよぶ場合は食中も服用する。
エネルギー量	基準値の 1.3~1.5 倍摂取する。
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)などを活用する。必須脂肪酸が不足しないように留意する。
脂溶性ビタミン	ビタミン A、ビタミン D、ビタミン E、ビタミン K を基準値の 1.3~1.5 倍摂取する。
*膵外分泌不全がない場合、BMI および血液検査値をモニターしながら栄養量を付加する。	

米国における栄養指針(以下表)も掲載した。主治医および主な医療機関に配布予定である。

米国における CF の栄養アセスメント				
	診断時	3ヶ月ごと (2歳まで)	3ヶ月ごと	毎年
頭囲	○	○		
体重	○	○	○	
身長	○	○	○	
上腕周囲長	○			○
上腕三頭筋部皮下脂肪厚	○			○
上腕筋面積	○			○
思春期発育状況(女)				9歳から
思春期発育状況(男)				10歳から
食事調査(24時間思い出し法)				○
栄養補助食品				○
栄養指導		○	○	○

米国における CF の栄養状態の評価とケア					
栄養状態	身長	%理想体重	身長・体重曲線パーセントイル (0~2歳まで)	BMIパーセントイル (2~20歳まで)	ケア
許容範囲	正常	90%以上	25パーセントイル以上	25パーセントイル以上	経過観察と通常のケア
リスクあり	非正常	90%以上 体重減少または横ばい*	10~25パーセントイル	10~25パーセントイル	臨床検査と栄養ケア
栄養障害	5パーセントイル未満	90パーセントイル未満	10パーセントイル未満	10パーセントイル未満	要治療
*5歳以下で3ヶ月以上増加しないまたは5歳以上で6ヶ月以上増加しない					

米国における CF の栄養評価(血液検査等)				
	診断時	毎年	その他	項目
βカロテン			医師の指示時	βカロテン
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
ビタミン K	○		肝疾患を持ち、咯血、吐血がある場合	PIVKA-II または prothromin time
必須脂肪酸			体重増加不良	Triene, Tetraene
カルシウム / 骨密度			8歳以上のリスク者	カルシウム、リン、Ionized PTH, DEXA
鉄	○	○	食欲不振症	ヘモグロビン、ヘマトクリット値
亜鉛			成長不良	(血液検査値)

				に反映しにくい)
ナトリウム			脱水時	ナトリウム、随時尿中 Na 濃度 (body sodium depletion)
タンパク質	○	○	低栄養	アルブミン

米国における CF の栄養ケア(脂溶性ビタミン)				
	Individual vitamin daily supplementation			
	Vitamin A (IU)	Vitamin E (IU)	Vitamin D (IU)	Vitamin K (mg)
0-12 months	1500	40-50	400	0.3-0.5*
1-3 years	5000	80-150	400-800	0.3-0.5*
4-8 years	5,000-10,000	100-200	400-800	0.3-0.5*
>8 years	10,000	200-400	400-800	0.3-0.5*

米国における CF の栄養ケア			
	2歳未満	2~20歳	20歳以上
摂取エネルギー(同年齢の基準値に対する値)	未検証	110~200%	110~200%
体重増加に対する介入の必要性	2~12歳までは必要		—
栄養補助食品の必要性(経口および経腸)	未検証	推奨	推奨
膵外分泌不全患者への膵酵素剤の使用	推奨	推奨	推奨

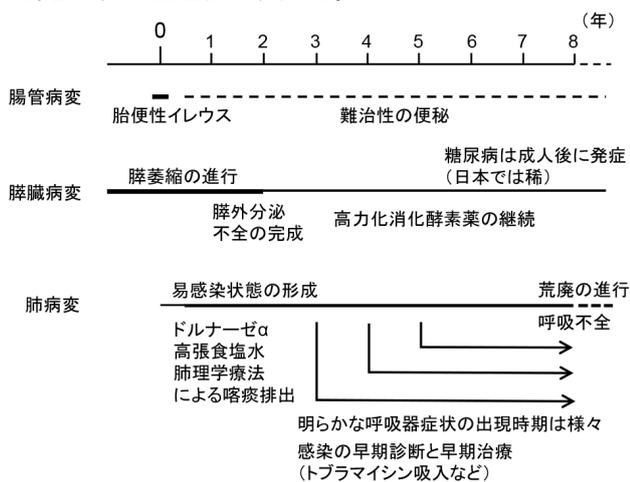
D. 考察

稀な疾患である CF の診療体制を構築し予後を改善していくためには、①臨床データの集積、②患者とその家族を含めた情報交換、③一般診療医への啓発が必要である。①臨床データの集積については、現在、CF 登録制度(2012年~)に40名の患者を受け持つ主治医が参加しており、毎年6名程度の患者が新規に診断されている。②患者とその家族を含めた情報交換については、2015年から毎年、「嚢胞性線維症患者と家族の会」(CF 家族会)と合同で、主治医、看護師、管理栄養士、薬剤師、相談医、基礎研究者による情報交換会を開催している。③一般診療

医への啓発については、今年度、“嚢胞性線維症の診療の手引き[改訂2版]”と“嚢胞性線維症患者の栄養ケア”を発刊した。全国の小児専門病院、特定機能病院、大学病院、総合病院の小児科に配布する予定である。

CFの治療については、2011～2013年に、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わが国で承認され、CFの基本治療薬が使える状況になった。その後の副作用調査では重篤なものは報告されていない。一方、CFの診断については、汗のCl濃度測定に必要なピロカルピンイオン導入法による汗採取装置(米国Wescor社製)、膵外分泌機能不全の判定に必要な便中膵エラスターゼの測定はいずれも保険収載されていない。

次ページの図は、CFの主な病変(腸管、膵臓、肺)の出現時期のシェーマである。胎便性イレウス(メコニウムイレウス)は、3人に1人の割合で出生直後に起こり、その後は、難治性の便秘が続く症例が多い。膵臓については、膵液中への水とHCO₃⁻の分泌が失われるため、膵管が酸性の分泌物で閉塞し、膵臓の萎縮が胎生期から始まる。5人に4人の割合で2歳頃にPIの状態となり、膵酵素補充療法が継続される。肺病変は必発である。出生後早期に易感染状態が形成される(粘稠な分泌物の貯留による)が、明らかな呼吸器症状の出現時期は患者により様々である。細菌感染を契機として、これを繰り返す(特に緑膿菌感染)ことにより、肺組織の荒廃・呼吸不全が進行する。同一のCFTR遺伝子型を持つ同胞間でも、呼吸器症状の出現時期や重症度が異なる。



肺病変に対する治療としては、CFと診断され易感染状態が形成されていることが分かり次第、できるだけ早く、ドルナーゼαや高張食塩水の吸入と肺理学療法により喀痰の排出を促す。そして、呼吸器感染の早期診断と早期治療(緑膿菌感染が判明した場合はトブラマイシンの吸入)が重要である。

以上のように、明らかな呼吸器症状が出現する前にCFを診断して治療を始め、呼吸器感染を繰り返すようになっていっても、できるだけ肺病変の進行を遅らせる必要がある。そのためには、CFTR遺伝子型からCFTR機能がほぼ喪失していると推定される症例については、呼吸器症状が軽度であっても、医療費助成の対象とすることが望ましい。現行の重症度分類を基準とすると、CFTR遺伝子型からCFTR機能がほぼ喪失していると推定される21症例のうち、医療費助成の対象となるStage-3以上の症例は11例であった。“CFTR遺伝子の両アレルに重度の遺伝子変異がある患者は、早期に適切な治療を開始しないと確実にStage-4へ進行していくことが分かっているため、Stageにかかわらず医療費助成の対象とする”よう重症度分類の改訂を要望していきたい。

重症度分類のもう1つの因子は栄養障害であるが、現行の重症度分類ではBMIで評価される。BMIは治療の影響をうけるため、膵外分泌不全と肝硬変で判定する方が合理的である。肝硬変は確立された検査法がある。膵外分泌不全の判定には便中エラスターゼが最も有用であるため、保険収載を要望していきたい。

E. 結論

CFの診療体制を構築し予後を改善していくためには、臨床データの集積、患者とその家族を含めた情報交換、一般診療医への啓発が必要である。本年度は、患者さんとその家族および主治医の皆さんのご協力によってCF登録制度に集積された臨床データなどを元にして、“嚢胞性線維症の診療の手引き[改訂2版]”と“嚢胞性線維症患者の栄養ケア”を発刊した。全国の小児科に配布してCFの啓発を進める。また、「嚢胞性線維症患者と家族の会」(CF家族会)と合同の情報交換会を継続して開催し、医療ニーズに答えていく。

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

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

研究分担者 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授

研究分担者 滝川 一 帝京大学医学部内科学講座 主任教授

研究協力者 大平弘正 福島県立医科大学医学部消化器内科学講座 教授

研究協力者 持田 智 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 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。本年度は日本肝臓学会役員・評議員、日本小児栄養消化器肝臓学会役員・運営委員、日本小児外科学会認定施設・教育関連施設、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て症例が存在するかどうかの一次調査を行った。次年度は二次調査を行う予定である。

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

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、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、先天性高インスリン血症の8疾患であり、調査対象者・施設は、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である。

平成29年度には、過去1年の間にこれらの疾患に罹患した18歳以上の患者を診療したかどうかについて葉書による一次調査を行った。

(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

2017年2月～6月にかけて本研究計画につき各学会理事会で承認を得、送付先リストをいただいた。

2017年7月一次調査票を送付、8月～9月にかけて調査票未着施設に対して催促状を発送し、10月に一次調査結果を固定した。重複を除いた640施設に対して調査票を送付し、548施設（85.6%）から回答を得た。

回答の集計結果を表に示す。胆道閉鎖症は147施設から症例が存在するとの回答があり、うち48施設（33%）は成人診療施設であった。その他の疾患については症例が存在するとの回答が得られた施設数は比較的少なかったが、カロリ病や両性反復性肝内胆汁うっ滞症では成人施設数が80%を超えていた。

D. 考察

E. 結論

各疾患それぞれに班員の先生にお願いして二次調査票を作成いただき、現在、症例が存在すると回答していただいた施設を対象とした2次調査を行っている。平成30年度中には結果が得られる見込みである。

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

表 各疾患の症例数（成人・小児別）

	胆道閉鎖症	先天性門脈欠損症・低形成 (先天性門脈体循環短絡症)	アラジーレ症候群	カロリ病	小児期発症原因不明肝硬変症	肝内胆管減少症	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症	良性反復性肝内胆汁うっ滞症	先天性高インスリン血症
総施設数	147	40	32	23	9	6	6	6	2
成人 (肝臓、肝胆膵外科)	48 (33%)	15 (38%)	8 (25%)	20 (87%)	3 (67%)	1 (17%)	1 (17%)	5 (83%)	1 (50%)
小児 (小児栄養、小児外科)	99	25	24	3	6	5	5	1	1

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・雑誌掲載一覧

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
仁尾正記	胆道閉鎖症	上野滋、仁尾正記、奥山宏臣	標準小児外科学第7版	医学書院	東京	2017	248-252
仁尾正記	胆道閉鎖症	小池和彦、山本博徳、瀬戸泰之	消化器疾患最新の治療2017-2018	南江堂	東京	2017	401-404
佐々木英之、仁尾正記	胆道閉鎖症	堀進悟、今村聡ほか	1336 専門家による私の治療	日本医事新報社	東京	2017	1589-1591
田口智章、宗崎良太、松浦俊治	肝・胆・膵へのアプローチ	田口智章、黒田達夫	スタンダード小児がん手術 臓器別アプローチと手技のポイント	メジカルビュー社	東京	2017	86-93
虫明聡太郎、田尻仁	第3章 薬物療法	田尻仁	こどもの潰瘍性大腸炎・クローン病と治療	メディカ出版	大阪	2017	31-37
乾あやの	代謝性肝疾患 (Wilson病, シトリン欠損症)	竹原徹郎、持田智	肝疾患治療マニュアル	南江堂	東京	2017	88-95
乾あやの	肝炎ウイルス	日本小児感染症学会	日常診療に役立つ小児感染症マニュアル	東京医学社	東京	2017	353-361
乾あやの	C型肝炎	水口雅、岡明、尾内一信	小児臨床検査ガイド 2017	文光堂	東京	2017	406-410
乾あやの	E型肝炎	水口雅、岡明、尾内一信	小児臨床検査ガイド 2017	文光堂	東京	2017	397-400
金森豊	腸疾患を持つ子どもの在宅医療	梶原厚子	子供が元気になる在宅医療	南山堂	東京	2017	190-197
正宗淳	遺伝子検査 膵炎関連遺伝子	下瀬川徹	新膵臓病学	南江堂	東京	2017	160-161
正宗淳	遺伝性膵炎, 家族性膵炎	下瀬川徹	新膵臓病学	南江堂	東京	2017	438-441
正宗淳、下瀬川徹	慢性膵炎	堀進悟、今村聡ほか	1336 専門家による私の治療	日本医事新報社	東京	2017	489-491
成瀬達	3章 膵の生理・生化学 A 膵液 1. 性状	下瀬川徹	新膵臓病学	南江堂	東京	2017	21-22
成瀬達	3章 膵の生理・生化学 A 膵液 2. 分泌調節	下瀬川徹	新膵臓病学	南江堂	東京	2017	22-29
成瀬達	9章 膵疾患の検査 A 生化学検査 2. 尿中膵酵素	下瀬川徹	新膵臓病学	南江堂	東京	2017	145-146

成瀬達	15章 膵疾患のガイドライン A 膵炎 4. 慢性膵炎の断酒・生活指導指針	下瀬川徹	新膵臓病学	南江堂	東京	2017	493-494
成瀬達	急性膵炎	堀進悟、今村聡ほか	1336 専門家による私の治療	日本医事新報社	東京	2017	487-489
石黒洋	導管細胞	下瀬川徹	新膵臓病学	南江堂	東京	2017	31-35
石黒洋	膵石形成機序	下瀬川徹	新膵臓病学	南江堂	東京	2017	93-96
石黒洋	Cystic Fibrosis	下瀬川徹	新膵臓病学	南江堂	東京	2017	423-428
石黒洋	化学物質による膵炎	下瀬川徹	新膵臓病学	南江堂	東京	2017	456-457

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
Nio M	Japanese Biliary Atresia Registry	Pediatric Surgery International	33(12)	1319-1325	2017
Sasaki H, Tanaka H, Nio M	Current management of long-term survivors of biliary atresia: over 40 years of experience in a single center and review of the literature	Pediatric Surgery International	33(12)	1327-1333	2017
Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Nakano E, Kume K, Inui A, Shimizu T, Takeyama Y, Nio M, Shimosegawa T	Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan	Journal of gastroenterology	53(1)	152-160	2017
Hoshino E, Hayashi K, Suzuki M, Obatake M, Urayama KY, Nakano S, Taura Y, Nio M, Takahashi O	An iPhone application using a novel stool color detection algorithm for biliary atresia screening	Pediatric Surgery International	33	1115-1121	2017
Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, Adachi M, Soneda S, Minagawa M, Ida S, Yonekura T, Kinoshita Y, Kanamori Y, Kitagawa H, Shinkai M, Sasaki H, Nio M; (on behalf of The Japanese Society for Pediatric Endocrinology and The Japanese Society of Pediatric Surgeons)	Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism	Clin Pediatr Endocrinol	26(3)	127-152	2017
仁尾正記	ガイドラインと外科 小児外科胆道閉鎖症の診療ガイドライン	日本外科学会雑誌	118(4)	486-488	2017
Yamada Y, Hoshino K, Mori T, Kawaida M, Abe K, Ishihama H, Shimizu T, Takahashi N, Matsubara K, Hibi T, Abe Y, Yagi H, Shimojima N, Shinoda M, Kitago M, Obara	Successful living donor liver retransplantation for graft failure within 7 days due to acute de novo donor-specific anti-human leukocyte antigen	Hepatology research	48(3)	E360-E366	2017

H, Fuchimoto Y, Kameyama K, Kitagawa Y, Kuroda T	antibody-mediated rejection				
Higashi H, Obara H, Miyakoshi K, Shinoda M, Kitago M, Shimojima N, Abe Y, Hibi T, Yagi H, Matsubara K, Yamada Y, Itano O, Hoshino K, Kuroda T, Kitagawa Y	First successful perinatal management of pregnancy after ABO-incompatible liver transplantation	World journal of gastroenterology	23(3)	547-550	2017
Soeda E, Hoshino K, Izawa Y, Takaoka C, Isobe C, Takahashi A, Takahashi N, Yamada Y, Shimojima N, Fujino A, Shinoda M, Kitagawa Y, Tanabe M, Nakamaru S, Taki N, Sekiguchi A, Nakazawa Y, Turukawa T, Kuroda T	A Report on the Positive Response to an Outdoor Nature Challenge of a Snow Camp for Young Liver Transplant Patients	Transplantation proceedings	49(1)	115-120	2017
Shimizu T, Fuchimoto Y, Fukuda K, Okita H, Kitagawa Y, Kuroda T	The effect of immune checkpoint inhibitors on lung metastases of osteosarcoma	Journal of pediatric surgery	52(12)	2047-2050	2017
Ohno M, Fuchimoto Y, Hsu HC, Higuchi M, Komura M, Yamaoka T, Umezawa A, Enosawa S, Kuroda T	Airway reconstruction using decellularized tracheal allografts in a porcine model	Pediatric Surgery International	33(10)	1065-1071	2017
Yamazaki F, Shima H, Osumi T, Narumi S, Kuroda T, Shimada H	Nodular Lymphocyte - predominant Hodgkin Lymphoma in a 15-Year-Old Boy With Li-Fraumeni Syndrome Having a Germline TP53 D49H Mutation	Journal of pediatric hematology/oncology	40(3)	e195-e197	2017
Kobayashi M, Sumiyama K, Shimojima N, Ieiri S, Okano H, Kamba S, Fujimura T, Hirobe S, Kuroda T, Takahashi-Fujigasaki J	Technical feasibility of visualizing myenteric plexus using confocal laser endomicroscopy	Journal of gastroenterology and hepatology	32(9)	1604-1610	2017
黒田達夫	小児がん治療における外科の役割	日本小児血液・がん学会雑誌	54(2)	97-100	2017
Kubota M	The current profile of persistent cloaca and cloacal exstrophy in Japan: the result of a nationwide survey in 2014 and a review of the literature	Pediatric Surgery International	33(4)	505-512	2017
窪田正幸、新井田達雄、遠藤格、小野滋、島田光生、土岐彰、野田卓男、松村敏信、安藤久實	先天性胆道拡張症に胆道癌を合併した20歳以下症例の検討：日本膵・胆管合流異常研究会登録委員会報告	胆と膵	38(4)	357-362	2017
窪田正幸	先天性難治性稀少泌尿器疾患群（総排泄腔遺残、総排泄腔外反、MRKH症候群）におけるスムーズな成人期医療移行のための分類・診断・治療ガイドライン作成	小児外科	49(8)	805-809	2017
松藤凡、友政剛、位田忍、岩井潤、牛島高介、上野滋、岡田和子、奥田真珠美、河島尚志、窪田正幸、窪田満、佐々木美香、清水俊明、高野邦夫、	小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン	小児外科	49(8)	769-772	2017

田口智章、田尻仁、中山佳子、羽鳥麗子、八木実、渡邊芳夫					
佐々木英之、仁尾正記	【先天性胆道拡張症の最前線】小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における先天性胆道拡張症の位置付け	胆と膵	38(4)	407-412	2017
佐々木英之、仁尾正記、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、米倉竹夫、木下義晶、金森豊、北川博昭、新開真人	【小児にかかわる診療ガイドライン】先天性高インスリン血症診療ガイドライン	小児外科	49(8)	791-796	2017
Enokizono T, Ohto T, Tanaka R, Tanaka M, Suzuki H, Sakai A, Imagawa K, Fukushima H, Iwabuti A, Fukushima T, Sumazaki R, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K	Preaxial polydactyly in an individual with Wiedemann-Steiner syndrome caused by a novel nonsense mutation in KMT2A	American journal of medical genetics. Part A	173(10)	2821-2825	2017
Ohto T, Enokizono T, Tanaka R, Tanaka M, Suzuki H, Sakai A, Imagawa K, Fukushima H, Fukushima T, Sumazaki R, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K	A novel BBS10 mutation identified in a patient with Bardet-Biedl syndrome with a violent emotional outbreak	Human genome variation	eCollection 2017.		2017
Morii W, Sakai A, Ninomiya T, Kidoguchi M, Sumazaki R, Fujieda S, Noguchi E	Association of Japanese cedar pollinosis and sensitization with HLA-DPB1 in the Japanese adolescent	Allergology international	67(1)	61-66	2017
Kato M, Hamada-Tsutsumi S, Okuse C, Sakai A, Matsumoto N, Sato M, Sato T, Arito M, Omoteyama K, Suematsu N, Okamoto K, Kato T, Itoh F, Sumazaki R, Tanaka Y, Yotsuyanagi H, Kato T, Kurokawa MS	Effects of vaccine-acquired polyclonal anti-HBs antibodies on the prevention of HBV infection of non-vaccine genotypes	Journal of gastroenterology	52(9)	1051-1063	2017
Imagawa K, Takayama K, Isoyama S, Tanikawa K, Shinkai M, Harada K, Tachibana M, Sakurai F, Noguchi E, Hirata K, Kage M, Kawabata K, Sumazaki R, Mizuguchi H	Generation of a bile salt export pump deficiency model using patient-specific induced pluripotent stem cell-derived hepatocyte-like cells	Scientific reports		1-11	2017
Suzuki M, Saito N, Minowa K, Kagimoto S, Shimizu T	Validation of severity assessment for acute in children pancreatitis	Pediatrics international	59(10)	1127-8	2017
Kamisawa T, Kaneko K, Itoi T, Ando H	Pancreaticobiliary maljunction and congenital biliary dilatation	The lancet. Gastroenterology & hepatology	2(8)	610-618	2017
Ishibashi Hiroki, Shimada Mitsuo, Kamisawa Terumi, Fujii Hideki, Hamada Yoshinori, Kubota Masayuki, Urushihara Naoto, Endo Itaru, Nio Masaki, Taguchi Tomoaki, Ando Hisami	Japanese clinical practice guidelines for congenital biliary dilatation	Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences	24(1)	1-16	2017
Urushihara N, Hamada Y, Kamisawa T, Fujii	Classification of pancreaticobiliary	Journal of hepato-biliary-pa	24(8)	449-455	2017

H, Koshinaga T, Morotomi Y, Saito T, Itoi T, Kaneko K, Fukazawa H, Ando H	maljunction and clinical features in children.	pancreatic sciences			
安藤久實	術後発癌からみた先天性胆道拡張症に対する外科治療の課題	胆と膵	38(4)	381-385	2017
安藤久實、猪股裕紀洋、岩中督、黒田達夫、仁尾正記、松井陽、吉田雅博、佐々木英之	胆道閉鎖症診療ガイドライン	小児外科	49(8)	783-786	2017
安藤久實	膵・胆管合流異常に対する治療上の問題と新しい型分類の提起	胆道	31(4)	697-706	2017
Yoshimoto T, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Iwahashi S, Saito YU, Yamada S, Ishikawa D, Teraoku H, Yoshikawa M, Higashijima J, Takasu C, Shimada M	Maximum Diameter and Number of Tumors as a New Prognostic Indicator of Colorectal Liver Metastases	In Vivo	31(3)	419-423	2017
Yoshikawa M, Morine Y, Ikemoto T, Imura S, Higashijima J, Iwahashi S, Saito Y, Takasu C, Yamada S, Ishikawa D, Teraoku H, Takata A, Yoshimoto T, Shimada M	Elevated Preoperative Serum CEA Level Is Associated with Poor Prognosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma Through the Epithelial-Mesenchymal Transition	Anticancer Research	37(3)	1169-1175	2017
Saito Y, Morine Y, Shimada M	Mechanism of impairment on liver regeneration in elderly patients: Role of hepatic stellate cell function	Hepatology research	47(6)	505-513	2017
Yoshimoto T, Nishi M, Yoshikawa K, Higashijima J, Tokunaga T, Nakao T, Kashihara H, Takasu C, Ishikawa D, Bando Y, Shimada M	A case of low-grade appendiceal mucinous neoplasm with invagination resected laparoscopically	International Cancer Conference Journal	6(3)	109-113	2017
Kashihara H, Shimada M, Yoshikawa K, Higashijima J, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C	Risk factors for recurrence of gastric cancer after curative laparoscopic gastrectomy	The journal of medical investigation	64(1.2)	79-84	2017
Takasu C, Yismaw WG, Kurita N, Yoshikawa K, Kashihara H, Kono T, Shimada M	TU-100 exerts a protective effect against bacterial translocation by maintaining the tight junction	Surgery today	47(10)	1287-1294	2017
Fujino Y, Takeishi S, Nishida K, Okamoto K, Muguruma N, Kimura T, Kitamura S, Miyamoto H, Fujimoto A, Higashijima J, Shimada M, Rokutan K, Takayama T	Downregulation of microRNA-100/microRNA-125b is associated with lymph node metastasis in early colorectal cancer with submucosal invasion	Cancer Science	108(3)	390-397	2017
Maehara Y, Shirabe K, Kohnoe S, Emi Y, Oki E, Kakeji Y, Baba H, Ikeda M, Kobayashi M, Takayama T, Natsugoe S, Haraguchi M, Yoshida K, Terashima M, Sasako M, Yamaue H, Kokudo	Impact of intra-abdominal absorbable sutures on surgical site infection in gastrointestinal and hepato-biliary-pancreatic surgery: results of a multicenter, randomized,	Surgery today	47(12)	1539-1540	2017

N, Uesaka K, Uemoto S, Kosuge T, Sawa Y, Shimda M, Doki Y, Yamamoto M, Taketomi A, Takeuchi M, Akazawa K, Yamanaka T, Shimokawa M	prospective, phase clinical trial				
Matsumoto Y, Miyamoto H, Fukuya A, Nakamura F, Goji T, Kitamura S, Kimura T, Okamoto K, Sogabe M, Muguruma N, Shimada M, Bando Y, Takayama T	Hemosuccus pancreaticus caused by a mucinous cystic neoplasm of the pancreas	Clinical journal of gastroenterology	10(2)	185-190	2017
池本哲也, 寺奥大貴, 齋藤裕, 岩橋衆一, 森根裕二, 居村暁, 島田光生	肝臓・胆道の手術 胆道再建を伴う肝切除術	消化器外科NURSING	22(8)	709	2017
石橋広樹、島田光生、森根裕二、矢田圭吾、森大樹	先天性胆道拡張症の診療ガイドライン(簡易版)	胆と膵	38(4)	329-337	2017
森大樹, 矢田圭吾, 石橋広樹, 島田光生	先天性胆道拡張症における胆道癌の発癌機序	胆と膵	38(4)	351-355	2017
石橋広樹、矢田圭吾、森大樹、島田光生	鼠径ヘルニアの手術 LPEC【小児外科 ディベート対決(日常よくみる疾患)】	小児外科	49(2)	184-188	2017
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	Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences	24(1)	1-16	2017
Yasuoka K, Inoue H, Tanaka K, Fujiyoshi J, Matsushita Y, Ochiai M, Koga Y, Matsuura T, Taguchi T, Ohgas S	Successful Liver Transplantation for Transient Abnormal Myelopoiesis-Associated Liver Failure	Neonatology	112(2)	159-162	2017
Matsuura T, Yanagi Y, Hayashida M, Takahashi Y, Yoshimaru K, Taguchi T	The incidence of chylous ascites after liver transplantation and the proposal of a diagnostic and management protocol	Journal of Pediatric Surgery	52(6)	online	2017
Kato T, Thanh Thi Mai Pham, Yamaza H, Matsuda K, Hirofuji Y, Xu Han, Sato H, Tabuchi T, Nonaka K	Mitochondria Regulate the Differentiation of Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth	CELL STRUCTURE AND FUNCTION	42(2)	105-116	2017
Kato H, Han X, Yamaza H, Masuda K, Hirofuji Y, Sato H, T T M Pham, Taguchi T, Nonaka K	Direct effects of mitochondrial dysfunction on poor bone health in Leigh syndrome	Biochemical and biophysical research communications	93(1)	207-212	2017
田口智章、山座孝義、松浦俊治、高橋良彰、岩中剛、柳佑典、吉丸耕一朗、山座治義、野中和明、中山功一、小林英司、大賀正一	近未来の再生医療と外科 - 肝再生医療の展望と乳歯歯髓幹細胞	外科 外科の近未来 - 1,000号記念	79(11)	1023-1030	2017
松浦俊治、高橋良彰、吉丸耕一朗、田口智章	新生児肝移植の現状	日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	第31巻増刊号	65	2017
Yoshiaki Takahashi, Yoshinori Hamada, Tomoaki Taguchi	Congenital segmental dilatation of the intestine	Pediatric Surgery	Prem Puri (ed.)	1-7	2017
Hiroki Ishibashi, Mitsuo	Japanese clinical practice	J Hepatobiliary	24(1)	1-16	2017

Shimada, Terumi Kamisawa, Hideki Fujii, Yoshinori Hamada, Masayuki Kubota, Naoto Urushihara, Itaru Endo, Masaki Nio, Tomoaki Taguchi, Hisami Ando	guidelines for congenital biliary dilatation	Pancreat Sci			
Sakaguchi T, Hamada Y, Sato M, Nakamura Y, Shirai T, Hamada H, Kon M	Subcutaneous bronchogenic cyst: report of five cases and review of the literature	Journal of Pediatric Surgery Case Reports	19	9-15	2017
Okano M, Sakaguchi T, Nakatani K, Hamada H, Nakamura Y, Shirai T, Kon M, Hamada Y	Spontaneous rupture of a splenic abscess in a 2-year-old boy	Journal of Pediatric Surgery Case Reports	19	41-44	2017
Hamada Y, Hamada H, Shirai T, Nakamura Y, Sakaguchi T, Yanagimoto H, Inoue K, Kon M	Duodenogastric regurgitation in hepaticoduodenostomy after excision of congenital biliary dilatation (choledochal cyst)	Journal of Pediatric Surgery	52(10)	1621-1624	2017
Tatsuma Sakaguchi, Yoshinori Hamada, Yusuke Nakamura, Takeshi Shirai, Hiroshi Hamada, Masanori Kon	Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome with a protruding hymen over the vaginal introitus in a newborn	Journal of Pediatric Surgery Case Reports	24	49-52	2017
Takeshi Shirai, Yoshinori Hamada, Tatsuma Sakaguchi, Hiroshi Hamada, Kengo Hattori, Yusuke Nakamura, Masanori Kon	Recurrence of parasite in epigastric heteropagus	Journal of Pediatric Surgery Case Reports	25	25-30	2017
瀧田洋、瀧田吉則、白井剛、高橋良彰、坂口達馬、中村有佑、諸富嘉樹、權雅憲	鼠径管に発生した血管腫の1例	日本小児外科学会雑誌	53(5)	1068-1072	2017
瀧田吉則	特集「先天性胆道拡張症の最前線」. 先天性胆道拡張症の診断基準の制定をめぐる	胆と膵	38(4)	323-327	2017
Kamisawa T, Kuruma S, Chiba K, Tabata T, Koizumi S, Kikuyama M	Biliary carcinogenesis in pancreaticobiliary maljunction	Journal of gastroenterology	52(2)	158-163	2017
Ishibashi H, Shimada M, Kamisawa T, Fujii H, Hamada Y, Kubota M, Urushihara N, Endo I, Nio M, Tshuchi T, Ando H on behalf of the Japanese Study Group of Congenital Biliary Dilatation (JSCBD)	Japanese clinical practice guidelines for congenital biliary dilatation	Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences	24(1)	1-6	2017
神澤輝実	序文:先天性胆道拡張症の概念の変遷	胆と膵	38(4)	313-315	2017
山下雄平、近藤宏樹、一木美穂、永田知裕、井上智弘、三宅俊治、虫明聡太郎、山内勝治、森下祐次、米倉竹夫	AZAによる寛解維持治療中に再生不良性貧血を伴って再燃した分類不能型炎症性腸疾患の一例	日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	31(1)	38	2017
Hisamitsu Hayashi, Sotaro Naoi, Takao Togawa, Yu Hirose, Hiroki Kondou, Yasuhiro Hasegawa, Daiki Abukawa, Mika Sasaki, Koji Muroya, Satoshi Watanabe, Satoshi Nakano, Kei Minowa,	Assessment of ATP8B1 Deficiency in Pediatric Patients With Cholestasis Using Peripheral Blood Monocyte-Derived Macrophages	EBio Medicine	27	187-199	2017

Ayano Inui, Akinari Fukuda, Mureo Kasahara, Hironori Nagasaka, Kazuhiko Bessho, Mitsuyoshi Suzuki, Hiroyuki Kusahara					
藤井裕子、芦田明、松村英樹、白数明彦、山崎哲司、中倉兵庫、玉井浩	腹部MRI拡散強調像が診断に有用であったNSAIDsによる薬剤性急性尿細管間質性腎炎の1例	日本小児腎臓病学会雑誌	30	60-67	2017
蘆田温子、片山博視、金川奈央、謝花幸祐、小田中豊、松村英樹、尾崎智康、岸勘太、玉井浩	3 rd -line治療後も微熱が遷延し、炎症性疾患の鑑別が必要であった難治性川崎病の1例	Progress in Medicine	37	796-799	2017
Niegawa T, Takitani K, Takaya R, Ishiro M, Kuroyanagi Y, Okasora K, Minami Y, Matsuda T, Tamai H	Evaluation of uric acid levels, thyroid function, and anthropometric parameters in Japanese children with Down syndrome	Journal of clinical biochemistry and nutrition	61(2)	146-152	2017
山崎苗穂子、芦田明、藤井裕子、松村英樹、中倉兵庫、山崎哲司、白数明彦、蘆田温子、小田中豊、尾崎智康、岸勘太、片山博視、玉井浩	インフリキシマブ抵抗性川崎病に対して血漿交換療法が有効であった1例	日本アフェレシス学会雑誌	36	189-192	2017
平岩理雅、奥洞智太、扇田裕充、森京子、大関ゆか、成田努、玉井浩	血漿におけるPCR法が早期確定診断に有用であった伝染性単核球症の一例	医学検査	66	691-695	2017
西川徹、小川加奈、高野智子、田尻仁、石倉照之	経静脈的ガンマグロブリン大量療法が奏効したBickerstaff型脳幹脳炎の10歳女児例	大阪府立急性期・総合医療センター医学雑誌(1880-8069)	39巻1号	59-62	2017
四柳宏、田尻仁、恵谷ゆり、藤澤知雄、鹿毛政義、田中靖人	【小児肝臓学の現在と未来】	肝臓	58(3)	143-167	2017
高野智子、田尻仁	【この一冊でわかる!健診とワクチン】ワクチンB型肝炎ワクチン定期接種と垂直感染予防接種	周産期医学	47(6)	809-812	2017
田尻仁、高野智子	小児におけるHBV水平感染の実態とB型肝炎ワクチン定期接種化の意義	日本小児科学会雑誌	121(1)	51-59	2017
Tajiri H, Zen Y, Takano T, Brooks S	Favorable response to immunosuppressive combination therapy with mizoribine and azathioprine in children with primary sclerosing cholangitis	Hepatology research	48(4)	322-328	2017
Ishige T, Tomomasa T, Tajiri H, Yoden A	Japanese Study Group for Pediatric Crohn's Disease. Japanese physicians' attitudes towards enteral nutrition treatment for pediatric patients with Crohn's disease: a questionnaire survey	Intestinal research	15(3)	345-351	2017
Uchida K, Ohtsuka Y, Yoden A, Tajiri H, Kimura H, Ishige T, Yamada H, Arai K, Tomomasa T, Ushijima K, Aomatsu T, Nagata S, Otake K, Matsushita K, Inoue M, Kudo. T, Hosoi K, Takeuchi	Immunosuppressive medication is not associated, with surgical site infection after surgery for intractable ulcerative colitis in children	Intractable & rare diseases research	6(2)	106-113	2017

K, Shimizu T					
Takano T, Tajiri H, Hosono S, Inui A, Murakami J, Ushijima K, Miyoshi Y, Etani Y, Abukawa D, Suzuki M, Brooks S	Natural history of chronic hepatitis B virus infection in children in Japan: a comparison of mother-to-child transmission with horizontal transmission	Journal of gastroenterology	52(9)	1041-1050	2017
Suzuki M, Tajiri H, Takano T, Miyoshi Y	Pegylated interferon for hepatitis C virus infection in Down syndrome	Pediatrics international	59(1)	121-122	2017
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	Treatment with infliximab for pediatric Crohn's disease: Nationwide survey of Japan	Journal of gastroenterology and hepatology	32(1)	114-119	2017
Uchida N, Kushida Y, Kitada M, Wakao S, Kumagai N, Kuroda Y, Kondo Y, Hirohara Y, Kure S, Chazenbalk G, Dezawa M	Beneficial Effects of Systemically Administered Human Muse Cells in Adriamycin Nephropathy	Journal of the American Society of Nephrology	28	2946-2960	2017
Katayama S, Suzuki M, Yamaoka A, Keleku-Lukwete N, Katsuoka F, Otsuki A, Kure S Engel JD, Yamamoto M	GATA2 haploinsufficiency accelerates EVI1-driven leukemogenesis	Blood	130	908-919	2017
Matsuhashi T, Sato T, Kanno SI, Suzuki T, Matsuo A, Oba Y, Kikusato M, Ogasawara E, Kudo T, Suzuki K, Ohara O, Shimbo H, Nanto F, Yamaguchi H, Saigusa D, Mukaiyama Y, Watabe A, Kikuchi K, Shima H, Mishima E, Akiyama Y, Oikawa Y, Hsin-Jung HO, Akiyama Y, Suzuki C, Uematsu M, Ogata M, Kumagai N, Toyomizu M, Hozawa A, Mano N, Owada Y, Aiba S, Yanagisawa T, Tomioka Y, Kure S, Ito S, Nakada K, Hayashi KI, Osaka H, Abe T	Mitochondrial Acid 5 (MA-5) Facilitates ATP Synthase Oligomerization and Cell Survival in Various Mitochondrial Diseases	EBio Medicine	20	27-38	2017
Haruki Komatsu, Ayano Inui, Tomoo Fujisawa	Pediatric hepatitis B Treatment	Annals of Translational Medicine	5(3)		2017
Tomoyuki Tsunoda, Ayano Inui, Kentaro Iwasawa, Manari Oikawa, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Yoshinori Ito, Tomoo Fujisawa	Acute liver dysfunction not resulting from hepatitis virus in immunocompetent children	Pediatrics International	59(5)	551-556	2017
乾あやの	なぜ今、すべての子どもにもB型肝炎ワクチン接種が必要なのか？	日本小児科学会雑誌	121(1)	32-40	2017
乾あやの、梅津守一郎、十河剛、藤澤知雄	PSCを伴うAIH - 小児例を中心に -	肝胆膵	74(6)	977-981	2017

小松陽樹、乾あやの、梅津守一郎、十河剛、藤澤知雄	B型肝炎ウイルス再活性化	小児科	58(1)	27-34	2017
乾あやの、梅津守一郎、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄	自己免疫性肝炎と原発性硬化性胆管炎	Modern Physician	37(3)	265-269	2017
乾あやの	肝炎・膵炎(シトリン欠損症)	小児科診療	80(増刊)	68-70	2017
乾あやの、藤澤知雄、小松陽樹	HBワクチンの定期接種化	医学のあゆみ	262(14)	1353-1358	2017
乾あやの、藤澤知雄	腹部聴診	小児内科	49(9)	1284-1286	2017
乾あやの、藤澤知雄、橋本卓史	脂肪肝・非アルコール性脂肪性肝疾患	小児内科	49(10)	1499-1503	2017
高野智子、田尻仁、虻川大樹、乾あやの、牛島高介、恵谷ゆり、鈴木光幸、三善陽子、村上潤	小児B型肝炎ウイルス感染者における母子感染予防措置と臨床経過	日本小児科学会雑誌	121(10)	1695-1701	2017
Nakano Y, Yamasaki K, Otsuka Y, Ujira A, Kawakita R, Tamagawa N, Okada K, Fujisaki H, Yorifuji T, Hara J	Acute Myeloid Leukemia With RBM15-MKL1 Presenting as Severe Hepatic Failure	Glob Pediatr Health			2017
Sakakibara A, Hashimoto Y, Kawakita R, Hosokawa Y, Nagahara K, Hasegawa Y, Hoshino S, Nagasaka H, Yorifuji T	Diagnosis of congenital hyperinsulinism: Biochemical profiles during hypoglycemia	Pediatr Diabetes	19(2)	259-264	2017
Kagami M, Nagasaki K, Kosaki R, Horikawa R, Naiki Y, Saitoh S, Tajima T, Yorifuji T, Numakura C, Mizuno S, Nakamura A, Matsubara K, Fukami M, Ogata T	Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients	Genetics in medicine	19(12)	1356-1366	2017
Hosokawa Y, Kawakita R, Yokoya S, Ogata T, Ozono K, Arisaka O, Hasegawa Y, Kusuda S, Masue M, Nishibori H, Sairenchi T, Yorifuji T	Efficacy and safety of octreotide for the treatment of congenital hyperinsulinism: a prospective, open-label clinical trial and an observational study in Japan using a nationwide registry	Endocrine journal	64(9)	867-880	2017
Matsukura H, Nagamori M, Miya K, Yorifuji T	MODY3, renal cysts, and Dandy-Walker variants with a microdeletion spanning the HNF1A gene	Clinical nephrology	88(9)	162-166	2017
Yamazaki M, Sugie H, Oguma M, Yorifuji T, Tajima T, Yamagata T	Sulfonylurea treatment in an infant with transient neonatal diabetes mellitus caused by an adenosine triphosphate binding cassette subfamily C member 8 gene mutation	Clinical Pediatric Endocrinology	26(3)	165-169	2017
Hirayama S, Nagasaka H, Nakagawa S, Takuwa M, Nakacho M, Yorifuji T, Kondou H, Tsukahara H, Morioka I, Ishida A, Yamato S, Miida T	Growth hormone activates hepatic and cerebral cholesterol metabolism in small-for-gestational age children without catch-up growth	Journal of clinical lipidology	11(4)	1032-1042	2017

Nagasaka H, Morioka I, Takuwa M, Nakacho M, Yoshida M, Ishida A, Hirayama S, Miida T, Tsukahara H, Yorifuji T, Iijima K	Blood asymmetric dimethylarginine and nitrite/nitrate concentrations in short-stature children born small for gestational age with and without growth hormone therapy	The Journal of international medical research	46(2)	761-772	2017
依藤亨	CCSフォローアップガイドライン	小児内科	49(2)	274-278	2017
中村俊貴、二里茉莉、橋本和彦、濱口陽、庄司寛章、小形勤、和泉啓、青木幹弘、田中茂樹、依藤亨	HNF4A遺伝子に変異を認めた先天性高インスリン性低血糖症の1例	小児科診療	70	465-470	2017
岩井謙治、天羽清子、石川順一、金聖泰、榊原杏美、橋本有紀子、川北理恵、細川悠紀、依藤亨、外川正生	インフルエンザ感染を契機に発症した抗GAD抗体関連症状失調症	日本小児科学会雑誌	121(4)	719-723	2017
依藤亨	新生児の低血糖:何を調べればいいの? どうなったら退院させていいの?	小児科診療	80(6)	719-723	2017
依藤亨	先天性高インスリン血症診療ガイドライン	小児科臨床	70(6)	153-159	2017
依藤亨	6q24関連糖尿病	医学のあゆみ	263(4)	313-316	2017
村上修一、榊原杏美、川北理恵、細川悠紀、依藤亨	ビタミンD欠乏性くる病のビタミンD治療 身長への影響	日本成長学会誌	23	53-58	2017
依藤亨	新生児低血糖症	糖尿病診療マスター	15	153-155	2017
依藤亨	GCK-MODY;常識の誤りとパラダイムシフト	BIO Clinica	32(3)	274-278	2017
Watanabe T, Amari S, Tsukamoto K, Ito Y, Tomizawa D, Yoshioka T, Kanamori Y	Resolution of liver disease in transient abnormal myelopoiesis with fish oil emulsion	Pediatrics international	59(4)	515-518	2017
Ohno M, Kanamori Y, Tahara N, Watanabe T, Tekezoe T, Tomonaga K, Ogawa K, Nomura M, Hishiki T, Fujino A, Komori M, Morimoto N	Cervical esophageal duplication cyst in a male infant	Journal of pediatric surgery Case Reports	18	39-41	2017
Ohno M, Takezoe T, Watanabe T, Tahara K, Hishiki T, Fujino A, Matsuo M, Higuchi M, Kawasaki K, Shioda Y, Kato M, Kiyotani C, Matsumoto K, Takakuwa E, Irie R, Yoshioka T, Kimura S, Seki M, Takita J, Kanamori Y.	A female case of pleuropulmonary blastoma type 1 whose pulmonary cystic lesion was followed since neonate	Journal of pediatric surgery Case Reports	19	34-37	2017
朝長高太郎、渡邊稔彦、小川雄大、野村美緒子、右田美里、竹添豊志子、大野通暢、田原和典、淵本康史、金森豊	高吸水性樹脂誤飲による十二指腸閉塞の1小児例	日本小児外科学会雑誌	53(1)	100-104	2017
Terui K, Nagata K, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Yoshida H, Taguchi T, Usui N	Risk stratification for congenital diaphragmatic hernia by factors within 24h after birth.	Journal of perinatology	37(7)	805-808	2017

渡辺稔彦、朝長高太郎、小川雄大、野村美緒子、竹添豊志子、大野通暢、田原和典、菱木知郎、藤野明浩、金森豊	小児の痔核に対する硬化療法	小児外科	49(3)	311-314	2017
Maeda K, Watanabe T, Sato K, Takezoe T, Migita M, Takahashi M, Ohno M, Tahara K, Fuchimoto Y, Uchikawa S, Takayama S, Kanamori Y	Two cases of asymptomatic rib exostosis treated by prophylactic surgical excision.	Journal of pediatric surgery Case Reports	20	24-28	2017
渡邊稔彦、竹添豊志子、大野通暢、田原和典、藤野明浩、菱木知郎、淵本康史、塚本桂子、伊藤裕司、新井勝大、金森豊	IFALDに対する魚油由来脂肪乳剤の治療成績	外科と代謝	51(2)	79-83	2017
渡邊俊彦、高橋正貴、大野通暢、田原和典、淵本康史、塚本桂子、伊藤裕司、工藤豊一郎、新井勝大、金森豊	小腸機能不全関連肝機能障害に対するw3系脂肪乳剤の効果と適応拡大の可能性	日本静脈経腸栄養学会雑誌	32	977-982	2017
Takezoe T, Nomura M, Ogawa K, Tomonaga K, Ohno M, Tahara K, Watanabe T, Hishiki T, Fujino A, Miyasaka M, Miyazaki O, Fujinaga H, Fujimoto T, Ito Y, Sugibayashi R, Ozawa K, Wada S, Sago H, Irie R, Yoshioka T, Kanamori Y	Prenatally diagnosed, right sided congenital diaphragmatic hernia complicated by hepatic pulmonary fusion and intrahepatic kidney	Birth Defects	1	1-3	2017
Kanamori Y, Takezoe T, Tahara K, Watanabe T, Ohno M, Tomonaga K, Ogawa K, Hishiki T, Fujino A, Ozawa Y, Amari S, Fujinaga H, Ito Y, Miyazaki O, Morimoto N, Sugibayashi R, Ozawa K, Wada S, Sago H	Congenital high airway obstruction syndrome (CHAOS) complicated with esophageal atresia, tracheoesophageal fistula and duodenal atresia - Is this a new distinct disease entity or an association?	Journal of pediatric surgery Case Reports	26	22-25	2017
小川雄大、田原和典、金森豊、竹添豊志子、大野通暢、渡邊稔彦、菱木知郎、藤野明浩、義岡孝子	呼吸器症状により発症した巨大胸壁原発脂肪芽腫の1例	日本小児外科学会雑誌	53(5)	1064-1067	2017
朝長高太郎、渡邊稔彦、小川雄大、野村美緒子、竹添豊志子、大野通暢、田原和典、藤野明浩、菱木知郎、野村伊知郎、義岡孝子、金森豊	急性腹症を呈し開腹手術を要した新生児 - 乳児消化管アレルギー症例の検討	小児外科	49(7)	693-697	2017
Watanabe T, Shimizu T, Ohno M, Fuchimoto Y, Mizutari K, Morimoto N, Yoshioka T, Kanamori Y.	An unusual presentation of branchial cleft fistula penetrating the submandibular gland	International journal of pediatric otorhinolaryngology	18	13-15	2017
金森豊、左合治彦	胎児治療の現状	腎臓内科・泌尿器科	5(4)	437-442	2017
佐々木英之、仁尾正記、依藤亨、堀川玲子、長谷川奉延、足立昌功、曾根田瞬、皆川真規、位田忍、米倉竹夫、木下義晶、金森豊、北川博昭、新開真人	先天性高インスリン血症診療ガイドライン	小児外科	49(8)	791-796	2017
田原和典、金森豊	盲腸捻転	小児外科	49(11)	1127-1132	2017

Masamune A*, Kikuta K, Hamada S, Nakano E, Kume K, Inui A, Shimizu T, Takeyama Y, Nio M, Shimosegawa T	Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan	Journal of gastroenterology	53(1)	152-160	2017
Rosendahl J, Kirsten H, Hegyi E, Kovacs P, Weiss FU, Laumen H, Lichtner P, Ruffert C, Chen J-M, Masson E, Beer S, Zimmer C, Seltsam K, Algül H, Bühler F, Bruno MJ, Bugert P, Burkhardt R, Cavestro GM, Cichoż-Lach H, Farré A, Frank J, Gambaro G, Gimpfl S, Grallert H, Griesmann H, Grützmann R, Hellerbrand C, Hegyi P, Hollenbach M, Iordache S, Jurkowska G, Keim V, Kiefer F, Krug S, Landt O, Milena Di Leo M, Lerch MM, Lévy P, Löffler M, Löhr M, Ludwig M, Milan Macek M Jr., Malats N, Malecka-Panas E, Giovanni Materba G, Mann K, Mayerle J, Sonja Mohr S, te Morsche RHM, Motyka M, Mueller S, Müller T, Nöthen MM, Pedrazzoli S, Pereira SP, Peters A, Pfützer R, Real FX, Rebours V, Ridinger M, Rietschel M, Rösmann E, Saftoiu A, Schneider A, Schulz H-U, Soranzo N, Soyka M, Simon P, Skipworth J, Stickel F, Strauch K, Stumvoll M, Testoni PA, Tönjes A, Werner L, Jens Werner J, Wodarz N, Ziegler M, Masamune A, Mössner J, Férec C, Michl P, Drenth JPH, Witt H, Scholz M, Sahin-Tóth M	Genome-wide association study identifies inversion in the CTRB1-CTRB2 locus to modify risk for alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis	Gut	Epub ahead of print		2017
Hamada S, Masamune A (equal contributor) *, Kikuta K, Shimosegawa T	Severity assessment of acute pancreatitis using the four prognostic factors -nationwide multicenter study of 3,682 cases in Japan-	United European Gastroenterology Journal	in press		2017
Masamune A, Kikuta K, Nabeshima T, Nakano E, Hirota M, Kanno A, Kume K, Hamada S, Ito T, Fujita M, Irisawa A, Nakashima M, Hanada K, Eguchi T, Kato R, Inatomi O, Shirane A, Takeyama Y, Tsuji I, Shimosegawa T	Nationwide epidemiological survey of early chronic pancreatitis in Japan	Journal of gastroenterology	52(8)	992-1000	2017
正宗淳, 中野絵里子, 下瀬川徹	【今日から役立つ肝胆膵疾患の遺伝子診断学】 臨床応用中の遺伝子診断 遺伝性膵炎の遺	肝・胆・膵	74(2)	203-209	2017

	伝子検査の実際				
正宗淳, 下瀬川徹	【胆膵疾患診療の進歩】 炎症性疾患 全国調査からみえてきた早期慢性膵炎診断基準の課題	医学のあゆみ	261(1)	41-45	2017
正宗淳, 下瀬川徹	【ここまで進んだ膵炎・膵がんの診療】膵炎の診療の実際 遺伝性膵炎	臨床と研究	94(6)	680-684	2017
乾和郎, 正宗淳, 五十嵐良典, 大原弘隆, 田妻進, 杉山政則, 鈴木裕, 三好広尚, 山本智支, 竹山宜典, 中野絵里子, 宅間健介, 阪上順一, 林月, 木暮敦子, 伊藤哲也, 向井強, 前谷容, 長濱正亞, 芹川正浩, 植木敏晴, 古家乾, 伊佐山浩通, 森山一郎, 重野賢也, 水上一弘, 七島篤志, 小穴修平, 池端 敦, 渡邊典子, 廣岡芳樹, 大越惠一郎, 佐々木洋治, 岩田恵典, 工藤寧, 中山中, 中村雅史	膵石症治療に関する全国実態調査	膵臓	32(4)	714-726	2017
正宗淳, 下瀬川徹	実地医家が知っておくべき治療のポイント 膵外分泌機能不全に対する消化酵素補充療法	Medical Practice	34(7)	1195-1199	2017
濱田晋, 正宗淳	急性膵炎診療ガイドライン - 初期治療方針と重症度判定 -	Medical Practice	34(7)	1143-1146	2017
菅野敦, 正宗淳, 鍋島立秀, 吉田直樹, 本郷星仁, 中野絵里子, 三浦 晋, 濱田晋, 菊田和宏, 桑潔, 廣田衛久, 下瀬川徹	【ERCPのエキスパートを目指して】トラブルシューティング ERCP後膵炎の予防と対処	消化器内視鏡	29(5)	946-951	2017
Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Shiomi H, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, Yoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, Shimosegawa T, Takeyama Y, Chiba T	Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients	Journal of gastroenterology	52(8)	955-964	2017
Kamata K, Takenaka M, Omoto S, Miyata T, Minaga K, Yamao K, Imai H, Sakurai T, Nishida N, Chikugo T, Chiba Y, Matsumoto I, Takeyama Y, Kudo M	Impact of avascular areas, as measured by contrast-enhanced harmonic EUS, on the accuracy of fine-needle aspiration for pancreatic adenocarcinoma	Gastrointestinal endoscopy	87(1)	158-163	2017
Kamata K, Takenaka M, Kitano M, Omoto S, Miyata T, Minaga K, Yamao K, Imai H, Sakurai T, Nishida N, Kashida H, Chikugo T, Chiba Y, Nakai T, Takeyama Y, Lisotti A, Fusaroli P, Kudo M.	Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of localized gallbladder lesions	Digestive endoscopy	63(2)	39-45	2017

Mine T, Morizane T, Kawaguchi Y, Akashi R, Hanada K, Ito T, Kanno A, Kida M, Miyagawa H, Yamaguchi T, Mayumi T, Takeyama Y, Shimosegawa T	Clinical practice guideline for post-ERCP pancreatitis	Journal of gastroenterology	52	1013-1022	2017
松本正孝, 竹山宜典	膵炎外科治療の延 - 開腹から step-up approachへ	医学のあゆみ	261(1)	32-35	2017
竹山宜典	急性膵炎	臨床と研究	94(6)	11(663) - 16(668)	2017
竹山宜典	膵全摘術	臨床外科	72(11)	281-289	2017
石黒洋、藤木理代、近藤志保、中莖みゆき、小澤祐加、谷口いつか、成瀬達、山本明子	Cystic Fibrosisにおける膵機能の評価と治療	膵臓	32(4)	699-705	2017
田中篤、乾あやの	小児期に発症する肝・胆道疾患 ~ 肝臓専門医への円滑なトランジションを ~	肝臓	58(3)	168-169	2017